



HAL
open science

Marqueurs cliniques de bipolarité au cours de la dépression

David Maran

► **To cite this version:**

David Maran. Marqueurs cliniques de bipolarité au cours de la dépression. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03109303

HAL Id: dumas-03109303

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03109303>

Submitted on 13 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Marqueurs cliniques de bipolarité au cours de la dépression.

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 16 Décembre 2020

Par Monsieur David MARAN

Né le 21 mai 1989 à Paris 11eme (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Madame le Professeur RICHERI Raphaëlle

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel

Assesseur

Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul

Directeur

Marqueurs cliniques de bipolarité au cours de la dépression.

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 16 Décembre 2020

Par Monsieur David MARAN

Né le 21 mai 1989 à Paris 11eme (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Madame le Professeur RICHERI Raphaëlle

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel

Assesseur

Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul

Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury, qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir étudier et évaluer avec attention mon travail :

- Le Professeur Christophe Lancon, je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse. Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre engagement dans la formation des internes de psychiatrie de Marseille.
- Le Professeur Raphaëlle Richieri et le Docteur Michel Cermolacce. Soyez assurés de mes sincères remerciements de participer à ce jury.
- Le Docteur Raoul Belzeaux, je te remercie d'avoir dirigé ce travail. Il n'est pas facile de se lancer dans un projet mais ta disponibilité et ton écoute m'ont permis de faire aboutir ce travail. Je te remercie également pour la formation de qualité que j'ai reçu lors de mon passage au Centre expert des troubles bipolaires.

Je remercie les médecins, internes, équipes soignantes avec qui j'ai partagé mes années d'internat. J'ai appris au quotidien à leur côté sur le plan professionnel mais aussi personnel.

Je remercie également le service du Professeur Bellivier de l'Hôpital Fernand Widal pour m'avoir donné l'envie de pratiquer la psychiatrie.

Je dédie ce travail à la mémoire du **Docteur Dellac** et du **Docteur Flais**.

Je veux aussi dédier ce travail aux enseignants et instituteurs qui m'ont accompagnés et qui ont su me transmettre leurs connaissances avec passion. Merci d'avoir eu pour moi l'ambition dont je manquais à l'époque.

Je tiens à remercier mes proches,

Mes parents, Laurence et Rocco, merci de votre patience à mon égard, surtout avec mon caractère... Merci pour votre soutien dans les moments difficiles et de doutes qui m'ont longtemps traversé. J'espère que vous êtes fier de ma réussite. Je la partage avec vous, car sans l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmis je ne serais pas à la même place. Maman, un grand merci pour tout tes efforts et sacrifices, je réalise aujourd'hui la chance que j'ai eu.

A mes frères, Dante et Mikael, je suis fier de ce que vous êtes devenu, mais il ne faut pas se relâcher hein ! Bon ça ne devait pas être facile tous les jours avec un grand frère comme moi. Mais j'espère avoir pu vous apprendre (au moins de par mes erreurs), et sachez que je serais toujours présent pour vous.

A mon père, j'aurais aimé qu'on passe plus de temps ensemble mais je te remercie pour tes conseils bien avisés qui m'ont toujours guidés, et l'inspiration que tu m'as donné pour ne jamais me laisser découragé quel que soit le projet.

A mes sœurs, Mathilde et Émilie, j'ai rarement été à vos côtés, j'espère que ça sera moins le cas à l'avenir. Sachez malgré ça que vous pourrez toujours compter sur moi.

A mes grands-parents Rocco et Maria, qui m'ont accueillis et avec qui je me suis toujours senti chez moi.

A tous les autres membres de ma famille.

Aux anciens,

A Guillaume, qui était déjà « le Docteur » à ses 17 ans! Le poto du tout début, des soirées dans le hangar du grand père à Claye, à celles de Las Vegas la formule reste la même ! Bon le mec a choisi le Nord, alors qu'il y a plus rien à réanimer la haut... Mais malgré ça rien ne change à chaque retrouvaille (sauf que t'aimes plus aller à l'aquarium mec). Un grand respect pour toi mon ami, pour l'homme que tu es, tu m'as toujours inspiré et tu continueras de le faire je pense. Un bisou à Aurélie.

A Kevin, Pelé et Garrincha, Jordan et Pippen, Sangoku et Vegeta, Caine et O-Dog, tu es mon maître Yoda je ne suis qu'un humble Obi wan (voir Qui Gon). Le mec m'a tout appris et continuera de tout m'apprendre, le seul qui pouvait comprendre le complexe du métis. Tu as su me retenir du côté lumineux quand je parlais dans mes phases Dark ! Même si tu bégayes parfois on devrait toujours t'écouter. Un modèle d'humilité et de sagesse. Tu es le putain de personnage principal fwew !!! Mounia, même si ton sens de la déduction est devenu légendaire, j'ai encore plus d'un tour dans mon sac pour toi ! Tu es bel et bien la plus maline d'entre nous, tu vois tout venir de loin, rien ne t'échappe !! Je te choiserais comme avocate pour ma défense le jour où je tente d'entrer au Paradis (quoique il y a moyen que tu t'embrouilles avec les videurs à l'entré...). Et quand tu veux on lance l'écriture de DOGZ, gros succès à la clef !! Vous êtes les plus beau tous les deux, ne changez jamais.

A Redha, oh le couuzz !! Quand Guillaume m'a dit un jour : « ce mec est cool », j'attendais de voir, hehe t'as fait plus que confirmer ça !! Je t'ai toujours admiré, ton humour, ta tchatche, ton jump shot.. mais aussi tes discussions et tes réflexions (parfois extrême heiiiiiin, t'as finalement bien kiffé aller aux USA de Donald Trump). Parti de la Canardière t'as eu le courage de partir en solo pour allumer un phare dans le Sud, et on a suivi le chemin !! Quand on tient son numero 10, on le change

pas alors reste au top mec. Bon je sais que t'as un chat maintenant, mais stp deviens pas un endormi comme les autres.. Merci Sabrina pour ce chat d'ailleurs, mais je reçois pas assez de videos!

A Yoann, le dernier des vrais gars du blair ! Les autres ont été coupés au casting... Le mec du 77 ahah, ça aurait pas été la même sans toi ! Toutes ces phases qu'on a inventés, de quoi écrire un bouquin. J'attends ta prochaine dainguerie (mais j'y crois encore pour SORBELA !). Pour l'énergie que tu mets dans tes projets, tu es une motivation pour moi au quotidien. Cecile pour votre départ pour le Sud je dis bien joué, et on attend le petit avec impatience !!

A Ch'Ben, wesh t'es où ?? C'est pour quand la NBA ? On a pas mal zoné, de jour comme de nuit, des barres de rires et des moments pas facile, j'espère que tout est cool maintenant pour toi. Une générosité sans limite, et même si c'est plus comme à l'époque je t'oublie pas et je t'attends à Marseille frate !

Ryad dit le Xnyl ou la Crête, le meilleur escroc d'Ile de France, pas besoin de diplôme pour percer faut juste être déter comme toi !

A Tatiana, qui doit être la première vraie renoi de Bretagne (pas genre café au lait clair), à base de coupé décalé et pas d'alcool ça a dû bien changé là bas. OU alors eux t'ont changé.. ?

A Sofiane, qui m'a appris au moins la moitié de toutes mes combines et arnaques. Ca y est mec, je suis Docteur

Aux autres mecs du blaiiiiir pour qui l'aventure s'est arrêté trop vite. Andrian, Cédric, Yannick, tous ces coups de 2 sur les sillooons, peu de gens peuvent comprendre

A Nadj le coyote qui a repoussé les limites dans TOUS les domaines. Andréa la sista de P2, Ayla, Raph le disparu.

A Marco du Bangladesh, je vais bientôt pouvoir me reposer...but not yet, not yet.

Les Marseillais,

Boubou, ma « coloc », un an et demi à l'internat Timone quoi !! La Crème de la Crème. Bon avec le temps tu as compris que j'étais un gustatif et qu'il fallait pas me provoquer sur la bouffe...ahah sinon réaction démesurée garantie ! Je t'appelle en premier si jamais j'ouvre une clinique chill à la Saint Roch un jour.

La Flingus City Family : Roxan mon gars sûr, je mets du respect sur ton nom. C'est toi que j'appelle si je trip, grand signe de confiance. Psychiatre pour chien ou pour rappeur il faudra choisir.. Peace my sista des Antilles (ou de Noailles)

Nico (le mec chillus) qui m'a appris tous mes moves de danse, je te filerai bien un bout de mon œsophage mais tu le flingueras en deux semaines au riflon. Si le LOTO ne tombe pas, j'ai d'autres plans tkt même pas.

Axel de la Crème de la Crème, et le roi de l'action-comédie (et bientôt Rush Hour 4) !! Toi aussi t'as connu le 7 et la crasse de l'internat, t'as même connu la rue après !!! Maintenant qu'on est thésé on va bien se taper des barres sur les autres hehe.

Mahiou qui cherche sa dédicace, la plus exubérante et timide en même temps, la reine de la défonce. En questionnement éternel, trouveras-tu un jour tes réponses ? Tu as des délires trop chéper mais que je comprends, la seule avec qui je peux les partager ! Ahah, allez arrête de te prendre la tête, prends un pti bouchon et kiffe

Luigi le kiffeur, qui nous a introduit à Radio 7, la Meta, le seul vraiment underground ! Ca va être quoi ta prochaine trouvaille ? Bon on attend toujours que tu lance ton propre collectif !

Bene Bene Bene, qui est définitivement la plus grande poisseuse des mois de Novembre.. Pourtant ton karma est au top! On attend tous tes prochains sons !!

Enfin Hugo qui depuis le temps est probablement un bien meilleur psychiatre que nous tous!!

Au Professeur Dianono

Wesh Marie Le Cannoli, première rencontre marseillaise, on se reconnaît de suite entre banlieusards. Tu as illuminé mes Dimanches, mais avec toutes histoires tu rends ouuuf..

A Corbi et son cross over qui casse des genoux (dont le tiens), quand tu veux on remet ça

Elsa, la première co interne (la parisienne typique, mais de banlieue), qui as dû supporter mes phases cheelou, facile avec ta patience légendaire... hehe. N'empêche on s'est bien marré !

Damien et Charlotte, c'est bobo d'être écolo, d'habiter Vauban et de se balader partout en vélo ? Il y a débat

Phil, le vrai Marseillais, qui se baigne jamais

A Big Mac, tu reviens dormir chez papa quand tu veux

Et enfin à Agathe, qui a mis un an pour comprendre ce que je savais déjà dès les premiers instants de notre rencontre... Mais ça valait le coup d'attendre !! On a bien déliré en étant pote, mais c'est encore bien mieux maintenant. Au quotidien, tu me fais vivre un dream, tu me fais rire, t'es trop djomb, t'es My Lover ! Je continuerais à t'expliquer la fin des films pendant encore des siècles et des siècles sans soucis.

Merci d'être comme tu es, je t'admire, pas seulement dans notre couple mais en tant que personne.

Tu me soutiens dans tout ce que je fais, même à chaque nouvelle idée ou projet démesuré .. Je découvre de nouvelles choses chaque jour et tu me fais progresser dans tous les domaines.

Je suis fier de tout ce que tu accomplis et j'aime te voir évoluer (et faire ta petite vie), j'espère pouvoir le faire pendant encore de (très) nombreuses années...

Je suis plus heureux que jamais et c'est entièrement grâce à toi !

Je t'aime (Te quiero en espagnol)

Table des Matières

Introduction.....	3
<u>Première Partie</u> : Revue de la Littérature.....	7
I - Généralités sur le Trouble Bipolaire.....	8
A- Histoire du Trouble bipolaire.....	8
B- Classification actuelle.....	9
C- Échelles actuelles.....	15
1) Mood Disorder Questionnaire.....	15
2) HCL 32.....	16
3) Indice de Bipolarité.....	18
4) Bipolar Spectrum Diagnosis Scale.....	19
II- Méthode de la revue systématique de la littérature.....	21
A- Stratégie de recherche bibliographique.....	21
B- Processus de sélection des études.....	21
III- Résultats.....	24
A- Analyse des études	
1) Critères indépendants d'un épisode dépressif en cours.....	25
a- Antécédents familiaux de bipolarité.....	25
b- Âge de début de la maladie.....	27
c- Récurrence dépressive.....	28
d- Antécédents de suicide.....	30
e- Comorbidités addictologiques.....	31
f- Comorbidités anxieuses.....	34
g- Surpoids et Obésité.....	35
2) Critères cliniques en lien avec l'épisode dépressif.....	35
a- Symptômes psychotiques.....	35
b- Symptômes atypiques.....	37
c- Risque suicidaire.....	38
d- Virage et Résistance aux antidépresseurs.....	39
e- Activité psychomotrice.....	40
3) Synthèse des premiers résultats.....	41
B- Études contredisant ces résultats.....	44
C- Critères non significatif ou peu étudiés dans les comparaisons de patients.....	45
IV- Discussion.....	48
V- Conclusion (1 ^e partie).....	51

<u>Deuxième Partie</u> : Travail de recherche clinique.....	52
I- Présentation de l'étude.....	53
II- Méthode.....	55
A- Description de la population d'étude.....	55
B- Analyse statistique.....	56
III- Résultats.....	58
A- Analyse des variables catégorielles.....	58
B- Analyse des variables quantitatives continues.....	61
C- Performance de l'indice de bipolarité.....	64
IV- Discussion.....	67
V- Conclusion (2 ^e partie).....	70
Conclusion Générale.....	71
Abréviations utilisées.....	72
Bibliographie.....	73
Annexes.....	83

Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est une pathologie psychiatrique chronique faite de récurrences d'épisodes dits « dépressifs » et « maniaques ». Ces épisodes se caractérisent par un changement d'humeur et une modification de l'activité motrice (niveau d'énergie). On retrouve classiquement une humeur basse et un ralentissement moteur lors des phases dépressives et une exaltation de l'humeur ainsi qu'une augmentation du niveau d'énergie dans les phases maniaques (1).

L'OMS a reconnu le TB comme faisant partie des 10 pathologies les plus invalidantes et coûteuses au plan mondial en 2015, et donc comme un enjeu majeur de santé publique.

En France, on estime la prévalence du TB dans ses formes typiques entre 1 et 2,5% de la population (HAS 2015) ce qui représente entre 650 000 et 1 600 000 personnes. En prenant en compte un spectre plus large (regroupant la cyclothymie et les TB non spécifiés) cette prévalence pourrait atteindre plus de 6% (2),(3).

Par ailleurs on estime que la prévalence actuelle est largement sous-évaluée du fait d'un nombre important d'erreurs diagnostiques (de 30% à 69% en Europe et aux États-Unis (4).

En France ces erreurs conduisent à un retard diagnostique de 10 ans en moyenne (5).

Cette pathologie se déclare généralement après l'adolescence (6), le retard à la prise en charge a donc des conséquences dramatiques sur la santé et l'insertion socio-professionnelle. On sait également que les patients bipolaires passent en moyenne 20% de leur vie dans un épisode thymique (7).

Dans une grande majorité des cas le TB débute par un épisode dépressif, celui-ci étant souvent pris à tort pour une manifestation du trouble dépressif unipolaire. L'évolution de la maladie est également marquée par une grande proportion d'épisodes dépressifs comparée aux épisodes maniaques (8), l'apparition d'une phase maniaque (pathognomonique) parfois plus tardive explique en partie la latence actuelle au diagnostic.

La gravité du TB se retrouve dans sa diminution de l'espérance de vie, environ 10 ans par rapport à la population générale (9).

Cette diminution s'explique en partie par le grand nombre de comorbidités associées (psychiatriques et somatiques (10) et un risque suicidaire 15 fois plus élevé par rapport à la population générale (11).

En effet, 25 à 60 % des patients bipolaires feront au moins une tentative de suicide dans leur vie (8), et parmi celles-ci presque 20 % conduiront au décès (12).

Deux autres niveaux de conséquences apparaissent à la suite d'une erreur diagnostique. Premièrement, des conséquences immédiates avec une prise en charge thérapeutique non adaptée associée à un risque iatrogénique, de virage de l'humeur et une inefficacité des traitements conduisant à une période de rémission plus longue (13).

Deuxièmement, des conséquences à moyen terme avec un risque de rechute important dans les 2 premières années (14). En effet, en cas de non-stabilisation de la maladie, les récurrences sont la règle et les risques propres à chaque rechute (risque suicidaire, apparition de comorbidités) augmentent dans le temps.

L'épisode dépressif majeur entrant dans le cadre d'un trouble unipolaire représente une prévalence de 16% de la population sur vie entière (15), ce qui montre que les épisodes dépressifs bipolaires sont largement sous représentés si l'on considère les troubles dépressifs dans leur ensemble. Le praticien se trouvant face à un patient en phase dépressive doit donc se montrer particulièrement vigilant au risque d'une erreur diagnostique.

Actuellement, il n'existe pas d'outil d'évaluation paraclinique pour établir le diagnostic de trouble bipolaire, c'est donc un diagnostic purement clinique. Plusieurs échelles diagnostiques sont disponibles (15) pour identifier la nature bipolaire d'un épisode dépressif et la littérature scientifique fournit des éléments cliniques permettant d'identifier ces patients (16).

Concernant les échelles cliniques, elles présentent généralement plusieurs limites notamment leurs interprétations et leurs difficultés à identifier certains patients (13).

Pour ce qui est des critères cliniques, différentes recommandations sont disponibles. On peut citer les recommandations de la CANMAT listant plusieurs arguments en faveur d'un TB sans donner de démarche diagnostique à suivre (17).

On retrouve une méta analyse qui étudie le taux de conversion du trouble unipolaire au trouble bipolaire (18) et les marqueurs cliniques associés.

Les auteurs ont étudié 8 facteurs de risque associés à cette conversion qui sont : le genre, l'âge de début de la symptomatologie dépressive, le nombre d'épisodes dépressifs, la résistance au traitement antidépresseur, les antécédents familiaux de bipolarité, la présence de symptômes psychotiques, la sévérité de la dépression, l'évolution chronique de la dépression.

Dans cette étude aucun critère n'était identifié de manière constante pour prédire l'évolution bipolaire d'un épisode dépressif unipolaire. Pour expliquer ces résultats, les auteurs avançaient une trop grande variabilité en termes de méthodologie entre les études.

Certains auteurs recommandent une approche probabiliste, en utilisant un faisceau d'arguments cliniques permettant de trancher en faveur de la nature bipolaire d'un épisode dépressif (19),(16).

Aucune méta analyse ou revue systématique ne propose de hiérarchiser ces marqueurs cliniques selon leurs capacités à discriminer efficacement les patients BP des patients dépressifs UP.

On peut donc avancer l'hypothèse que les indicateurs cliniques connus de bipolarité ne sont pas clairement hiérarchisés ce qui induit un doute dans le poids que peut avoir un critère clinique par rapport à un autre dans la prise de décision diagnostique.

Par ailleurs, on peut aussi formuler l'hypothèse que les échelles diagnostiques et les approches probabilistes actuelles sont incomplètes, par omission ou par négligence du poids de certains indicateurs cliniques.

Ce travail a pour objectif de hiérarchiser les arguments cliniques en faveur du TB afin de faciliter la prise de décision diagnostique en pratique clinique courante. Il se compose de deux parties.

La première est une revue exhaustive et systématique de la littérature afin de regrouper l'état des connaissances actuelles et d'identifier les données scientifiques les plus pertinentes.

La deuxième partie est une étude clinique s'appuyant sur la recherche bibliographique afin de tester ces résultats sur une population de patients.

Partie 1 : Revue systématique de la littérature

I – Généralités sur le trouble bipolaire

A- Histoire du trouble bipolaire

Les troubles bipolaires sont décrits depuis l'antiquité.

Hippocrate décrit ses observations cliniques de ce qu'il nomme la mélancolie (du grec *melein*, noir et *chole*, la bile). Dans sa théorie des humeurs, la mélancolie est un excès de bile noire dans le sang pouvant conduire à la folie.

Cependant la vision actuelle de la maladie maniaco-dépressive ne fait son apparition qu'à partir du 19^e siècle. Jean Pierre Falret parle dans *La dixième leçon de clinique de la maladie mentale* de « folie circulaire » caractérisée par « l'évolution successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé ».

Kraepelin introduit une approche dimensionnelle des troubles psychiques au sein de laquelle il propose une description clinique en sous-catégories de symptômes.

Dans son ouvrage *La folie maniaque dépressive* il divise les troubles psychotiques en deux groupes, d'un côté « la psychose maniaco-dépressive » et de l'autre « la démence précoce » qui correspond aujourd'hui à la schizophrénie.

Il caractérise les principales formes cliniques qui sont au nombre de quatre : les états maniaques, les états dépressifs (la mélancolie simple, grave, confusionnelle), les états fondamentaux où la variabilité de l'humeur persiste entre les épisodes et les états mixtes. Kraepelin est également le premier à suggérer le rôle favorisant dans la survenue des épisodes d'évènements de vie stressants.

C'est à partir du 20^e siècle qu'une vision dichotomique des troubles de l'humeur fera son apparition. Leonhard sépare les sujets souffrant de trouble dépressif seul de ceux présentant une alternance d'épisode dépressif et maniaque.

Cette vision sera officialisée en 1980 avec la parution de la 3^e version du DSM. Les notions de trouble dépressif majeur, de trouble dépressif récurrent et trouble bipolaire

font leurs apparitions. Depuis, on voit un consensus dans les classifications internationales vers une approche catégorielle.

B- Classification actuelle

Les classifications internationales ont l'avantage de permettre à tous les cliniciens de se comprendre entre eux et de comparer des groupes de patients. Les deux classifications les plus utilisées aujourd'hui sont la dixième version de la classification internationale des maladies (CIM-10) et la cinquième version du DSM (DSM V).

Critères diagnostiques d'un trouble bipolaire (classification DSM-5)

Critères diagnostiques trouble bipolaire de type I

A. Les critères (critères A à D de l'épisode maniaque) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.

B. L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme (proche de la schizophrénie, ayant l'apparence de la schizophrénie), un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

L'épisode maniaque peut avoir été précédé et suivi par un épisode hypomaniaque ou par un épisode dépressif caractérisé.

Critères diagnostiques trouble bipolaire de type II

A. les critères (A à D) ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif.

B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque

Critères diagnostiques d'un épisode maniaque

A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but.

Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins, si une hospitalisation est nécessaire.

B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) :

- augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur ;
- réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil) ;
- plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment ;
- fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent ;
- distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants) ;
- augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.

- engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations

interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou à une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Les critères A à D constituent un épisode maniaque. La présence d'au moins un épisode maniaque est nécessaire pour le diagnostic d'un épisode bipolaire de type I.

Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B. Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants ont persisté à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif :

- augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur ;
 - réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil) ;
 - plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment ;
 - fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent ;
 - distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants) ;
-
- augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice ;

- engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

La perturbation de l'humeur et le changement du fonctionnement sont perceptibles par autrui.

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament).

Note : un épisode complet hypomaniaque qui survient durant un traitement antidépresseur (par exemple des médicaments, une thérapie électro convulsive) mais persiste comme un niveau complet de syndrome au-delà de l'effet physiologique du traitement lié au traitement est une preuve suffisante pour un épisode hypomaniaque. Cependant la prudence est indiquée de sorte que la présence de 1 ou 2 symptômes (particulièrement l'irritabilité augmentée, la nervosité, ou l'agitation suivant l'utilisation d'un antidépresseur) ne soit pas considérée comme suffisante pour le diagnostic d'un épisode hypomaniaque et n'indique pas non plus la présence d'une diathèse bipolaire.

Les critères A et D constituent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

Épisode dépressif majeur

Concernant ce diagnostic, sa définition est identique qu'il entre dans le cadre d'un TB, d'un trouble dépressif récurrent ou d'un épisode dépressif unique.

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur

A. au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

NB : ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes).

NB : éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3) Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex. : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

NB : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9) Pensées récurrentes de mort (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou à une autre affection médicale.

NB : les critères A et C caractérisent l'épisode dépressif majeur (ou épisode dépressif caractérisé). Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

NB : la réaction à une perte significative (par ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévère) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi

être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

C- Échelles d'évaluation actuelles

Pour répondre aux difficultés que pose le diagnostic de trouble bipolaire, plusieurs auteurs ont développé des outils afin d'identifier des caractéristiques clés pour l'identification des patients bipolaires. Plusieurs questionnaires ont vu le jour, des auto-questionnaires (réalisés par le patient) ou des hétéro questionnaires (réalisés par l'interrogateur). Cependant ces échelles ne sont que des outils et ne permettent pas à elle seules de porter un diagnostic.

Comme tout test diagnostique, la question se porte sur la Sensibilité, c'est-à-dire la capacité à identifier les patients souffrant de trouble bipolaire, et la Spécificité, capacité du test à exclure les patients non bipolaires.

1) MDQ (Mood Disorder Questionnaire)

Le Mood Disorder Questionnaire a été développé par Hirschfeld et son équipe (2000) pour répondre au défi diagnostique que représente le TB et à l'absence d'échelle fiable pour ce diagnostic (20).

Il s'agit d'un auto-questionnaire de 15 questions pouvant être réalisé en 10 minutes qui a comme objectif de détecter un antécédent de manie ou d'hypomanie (annexe 1). Les auteurs identifient qu'un score de minimum 7 réponses positives obtient la meilleure combinaison de Sensibilité et de Spécificité.

L'échelle a été testée sur une population de 198 patients souffrant de dépression, dont 109 étaient diagnostiqués BP après utilisation de la SCID. La Sensibilité est de 73% et la Spécificité de 90% en utilisant le seuil de 7 réponses minimum.

Les auteurs le proposent comme outil diagnostique dans les soins de premiers recours (primary care) et également en hospitalisation.

Depuis sa parution l'échelle a été étudiée par plusieurs auteurs, on peut retrouver des chiffres de Sensibilité et Spécificité qui diffèrent d'une étude à l'autre.

Une méta analyse conduite par Wang (2015) retrouve des chiffres très différents selon les études avec des Sensibilités allant de 20 à 90% avec un seuil de positivité de 7 réponses (21). Cependant, certains auteurs ont tenté d'autres seuils et ce qu'ils concluent dans cette méta analyse est qu'un seuil de 7 réponses en excluant la 2^e et 3^e partie du questionnaire retrouvait la meilleure Sensibilité (0,74) et Spécificité (0,78). Les auteurs ne discutent pas de l'application pratique de ce test.

Dans une autre méta analyse Carvalho (2015) étudie l'aspect pratique et la performance de ce test, en comparaison avec deux autres, la HCL-32 et la BSDS (Bipolar Spectrum Diagnosis Spectrum).

La MDQ peine à être pratique dans un contexte de soins de ville (primary care) avec une Sensibilité de 43% ainsi que dans un contexte d'hospitalisation en psychiatrie avec une Sensibilité de 66% (22).

L'étude montre également la plus grande force de la HCL 32 par rapport à la MDQ pour identifier les patients souffrant de TB de type 2.

Avec sa mise en place relativement simple, la MDQ garde cependant un intérêt dans la pratique clinique courante. Mais du fait d'un grand nombre de patients BP ne remplissant pas les critères de positivité, il ne peut être un test diagnostique à lui seul.

2) HCL-32 (Hypomania Checklist)

Il s'agit d'un auto-questionnaire de 32 questions plus deux questions d'introduction, il s'effectue en moyenne en 15 minutes (annexe 2). Les questions d'introduction évaluent l'état émotionnel au moment du questionnaire et le niveau d'énergie habituel du patient.

Dans l'étude d'Angst (2005), les auteurs testent leur échelle HCL 32 sur un échantillon de patients Italiens et Suédois (23). Le nombre de 14 réponses positives aux questionnaires obtient la meilleure Sensibilité 80% et Spécificité 51%. Dans la discussion, les auteurs insistent sur l'intérêt de cet outil du fait de sa sensibilité plus

haute en comparaison avec la MDQ ce qui permet l'identification d'un plus grand nombre de patients.

Lee (2016) étudie l'intérêt de l'utilisation de la HCL 32 en population générale pour identifier les patients bipolaires (24). Les auteurs concluent à l'inefficacité de l'outil en population générale, celui-ci ne pouvant identifier de manière adéquate les patients bipolaires sans utiliser un seuil de minimum 19 réponses.

En revanche les auteurs retrouvent que les facteurs relatifs au caractère « irritabilité/prise de risque » identifie les patients bipolaires avec un minimum de 3 réponses positives sur 12 items. Ils suggèrent même l'utilisation de ses items dans un outil de dépistage en population générale.

Rybakowski (2012) étudie la HCL 32 et la MDQ dans une population de 1051 patients dépressifs (premier épisode ou récurrent), leurs résultats montrent que les patients ayant un score positif dans l'un des tests (au moins 7 questions pour la MDQ et 14 pour la HCL 32) présentaient des caractéristiques cliniques et sociodémographiques statistiquement différentes (25). Ces caractéristiques étant corrélées à la bipolarité dans la littérature. Ils retrouvent chez les patients avec un test positif plus d'antécédents familiaux de bipolarité, un âge de début des troubles plus précoce, plus d'antécédents de tentative de suicide et plus de résistance aux antidépresseurs. Dans cette étude on peut voir que les patients présentant un score positif appartiennent à un spectre de la maladie dépressive différent des autres patients et qu'ils doivent donc être sujet à une surveillance rapprochée concernant le possible risque de bipolarité sous-jacente.

Dans sa méta analyse, Carvalho (2015) montre une Sensibilité de 81% et une Spécificité de 67%. Comme vu précédemment, ce test identifie de manière plus précise que la MDQ les patients BP de type 2 (22).

Les auteurs suggèrent que la HCL 32 est plus efficace que la MDQ pour détecter les symptômes subtils de bipolarité.

Cependant la limite principale de ce test réside dans sa Spécificité qui peine à exclure les patients non bipolaires ce qui, à l'instar de la MDQ, ne peut en faire un test diagnostique à lui seul.

On peut citer une dernière méta analyse de Wang (2019) qui étudie la MDQ et HCL32 en termes de performance clinique.

Les Sensibilité / Spécificité respectives de la MDQ et HCL 32 sont de 0,8/0.7 et 0,82/0,57.

Les auteurs concluent que les deux questionnaires sont des outils cliniques fiables, mais ils présentent un risque élevé de retrouver des patients dit « faux positif ». Par conséquent, ils suggèrent que la confirmation diagnostique doit se faire après un deuxième entretien clinique (26).

Dans le HCL-32, les hypomanies ne sont pas cotées avec la même durée (en nombre de jour) par rapport aux critères DSM. En effet, le critère retenu de 4 jours pour parler d'hypomanie semble trop réduit selon certains auteurs (27),(3) ce qui entrainerait des erreurs de classification et de diagnostics de certains patients.

3) Indice de Bipolarité

Cet indice a été développé par un comité d'expert du TB (28).

Il prend en compte 5 dimensions : les caractéristiques de l'épisode, l'âge de début, la réponse au traitement, la qualité des intervalles libres/évolution du trouble ainsi que la présence de troubles associés et enfin l'existence d'antécédents familiaux. Dans chaque dimension un critère peut être noté de 0 à 20 de la manière suivante :

-20 étant la présence d'un critère diagnostique de TB

-15 pour une caractéristique convaincante de TB

-10 pour un critère connu et associé au TB

-5 pour un critère non spécifique mais suggérant un TB

-2 pour un critère possiblement associé au TB

-0 si aucune preuve pour le TB

Un score supérieur à 60/100 constitue un indice en faveur d'un trouble caractérisé qui justifie un traitement thymorégulateur (annexe 3).

Le calcul de cet index trouve sa justification à la fois dans la démarche diagnostique et le choix du ou des traitements.

Cependant, cet outil ne propose pas de démarche structurée concernant la recherche d'hypomanie mais se contente de la coter dans ses différents items.

Plusieurs auteurs ont étudié cette échelle en situation clinique pour évaluer ses performances.

On peut citer Ma (2016) qui étudie les performances de cet indice chez 615 patients. Les auteurs construisent une courbe ROC et déterminent un score limite de 42 pour séparer les patients BP des patients dépressifs UP (29). En fixant cette limite, les auteurs obtiennent une Sensibilité de 0,957 et une Spécificité de 0,881.

L'outil s'avère néanmoins moins performant pour différencier le TB1 du TB2 avec une Sensibilité de 0,68 et une Spécificité de 0,77.

L'indice est également étudié par Aiken (2015) dans une population de 1903 patients (30). Les auteurs suggèrent un seuil de 50 points pour obtenir la meilleure combinaison de Sensibilité (0,91) et de Spécificité (0,9), l'aire sous la courbe ROC étant de 0,97 proche du 1 idéal. Les auteurs suggèrent que le questionnaire pourrait jouer un rôle clef dans le diagnostic de TB.

Les auteurs ont également comparé cet indice aux autres échelles, la MDQ et BSDS.

Avec leur Sensibilité respective (0,74/0,71) ces questionnaires offrent des performances diagnostiques bien moindre.

4) Bipolar Spectrum Diagnostic Scale

Cette échelle a été développée par Ronald Pies, il consiste en une histoire descriptive de l'évolution clinique d'un TB et de ses caractéristiques subtiles et difficiles à repérer (annexe 4). C'est un auto-questionnaire où le patient choisit les phrases dans lesquels il se reconnaît (19 au total) et répond à une question à choix multiples qui évalue de

manière générale la précision du test. Le test est positif à partir de 19 points (sur un total de 25).

La performance de ce test a été évaluée par Ghaemi (2005) qui retrouve une sensibilité de 0,76 et une Spécificité de 0,85 (31). Les auteurs justifient l'utilisation de ce test du fait de ses meilleures performances (comparativement à la MDQ) dans la détection des TB de type 2 et les TB non spécifiés. Les deux questionnaires pourraient donc être complémentaires selon eux.

D'autres auteurs ont eu recours à cette échelle et ont évalués ses performances diagnostiques.

Zimmerman (2010) la teste sur une population de 961 patients (32). Le seuil retenu obtenant la meilleure combinaison de Sensibilité (83,3) et Spécificité (68,1) était de 11. Pour Sánchez de la Cruz (2018), la Sensibilité retrouvée est de 0,83 également mais la Spécificité atteignait 0,86, les auteurs renaient eux un seuil de positivité du questionnaire à 12 (33).

Selon les différents auteurs, l'intérêt de ce questionnaire repose sur son efficacité à détecter l'étendue du spectre bipolaire et non pas seulement les formes dites classiques (TB1 et TB2).

II - Méthode de la revue systématique de la littérature

A- Stratégie de recherche bibliographique

Une recherche systématique de la littérature internationale a été faite en utilisant les moteurs de recherche bibliographiques PubMed et PMC. La recherche s'est portée sur les papiers publiés entre 1994 (date de publication du DSM 4) et le 26 Septembre 2020.

Les termes MESH suivants ont été utilisés : bipolarity features AND depression OR unipolar; bipolar depression AND (family history ; age at onset ; recurrence OR recurrent depressive ; induce mania OR manic switch ; treatment resistant depression ; hypersomnia ; hyperphagia OR weightgain ; suicide OR suicidal ideation ; obesity OR overweight ; anxiety disorder ; seasonality ; mood reactivity ; tobacco OR nicotine OR smoking ; alcohol use OR abuse OR addiction ; cannabis or THC ; psychomotor retardation OR agitation ; borderline ; psychotic features ; ADHD ; eating disorder ; irritability ; leaden paralysis).

Nous avons aussi utilisé la fonction « related articles » de PubMed, la liste bibliographique des articles relevés, les résumés de conférence, et la base Google Scholar afin d'identifier de possibles papiers additionnels.

B- Processus de sélection des études

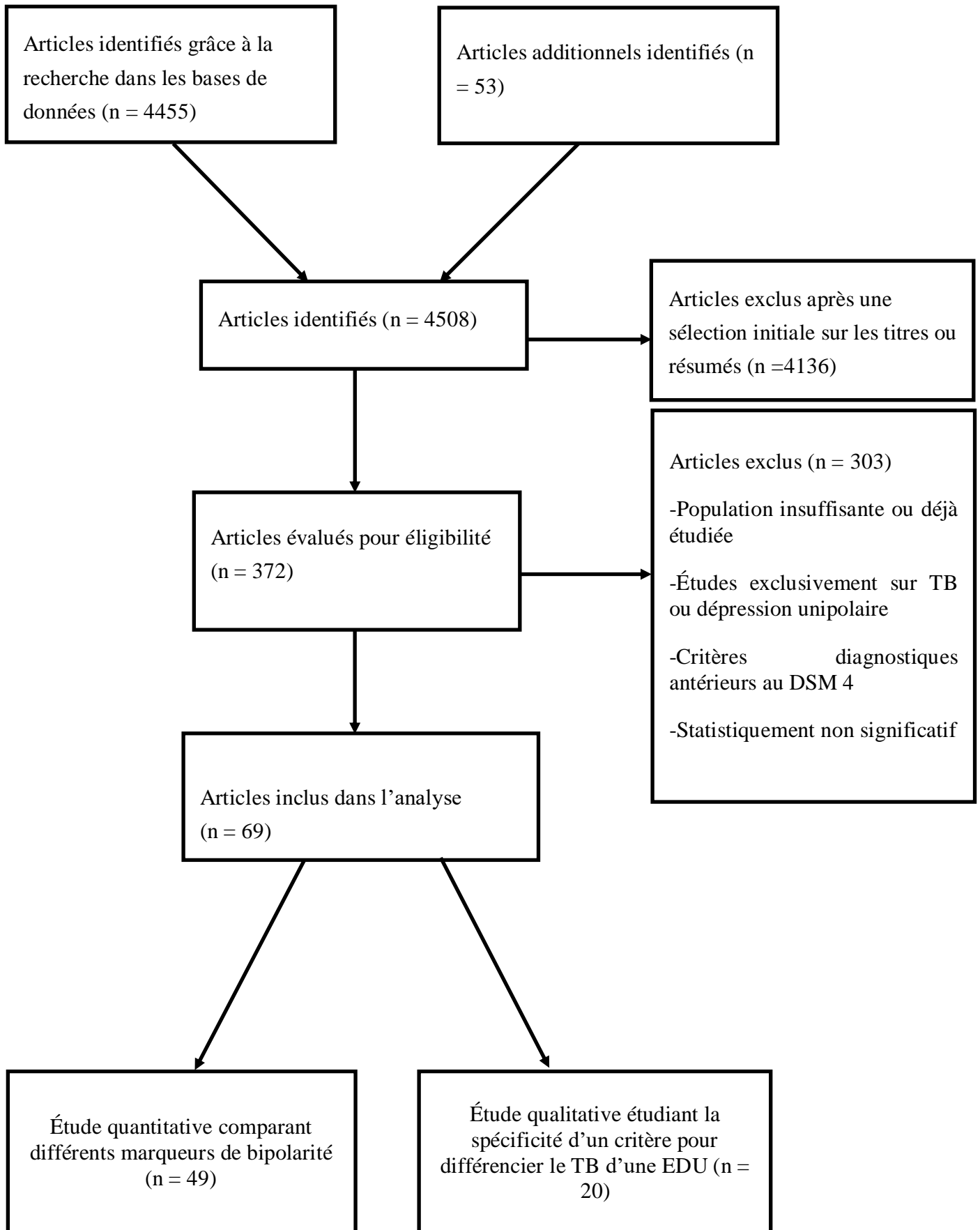
Il a été procédé à une sélection des titres des publications identifiées dans les bases de données grâce à la stratégie de recherche définie plus haut afin d'identifier les études possiblement éligibles. Les études ont été sélectionnées sur la base des résumés ou titres. Tous les résumés en ligne ont été lus et des articles en texte complet ont été étudiés lorsque cela était pertinent.

Seuls les articles en langue Anglaise ou Française ont été retenus.

Les études retenues portaient sur une population d'au moins 100 sujets afin de proposer une puissance suffisante. Elles devaient baser leurs diagnostics sur le DSM 4 ou 5 ou la CIM 10 afin d'éviter trop de disparités dans les définitions diagnostiques

et de garder une homogénéité dans les résultats. Pour éviter de privilégier les résultats provenant d'une population particulière, un seul article était sélectionné indépendamment du nombre de publications sur une population donnée.

Enfin, les études retenues étaient celles qui proposaient d'étudier deux populations bien définies de patients dépressifs (malade bipolaire d'une part et unipolaire de l'autre) et comparaient leurs critères sociodémographiques et cliniques. Seules celles qui montraient des résultats statistiquement significatifs furent retenues.



III - Résultats

La recherche bibliographique a identifiée 69 articles inclus dans l'analyse qualitative et classés en deux groupes.

Le premier rassemble les études comparant deux populations (une bipolaire et une unipolaire) sur leur critères sociodémographiques et cliniques, ce groupe rassemble 49 études.

Le deuxième sous-groupe est composé d'étude comparant également une population bipolaire et une population unipolaire mais sur un seul critère bien défini, les résultats porteront donc sur la spécificité de ce critère dans le TB, ce groupe regroupe 20 études.

Lorsqu'une étude retrouve plusieurs critères statistiquement significatifs pour différencier les deux populations, nous ne retenons seulement celui qui a la plus grande puissance statistique pour séparer les groupes de patients.

La prévalence du TB étant sensiblement équivalente chez l'homme et la femme, aucune recherche de critères corrélés au genre n'a été faite, et les populations d'études étaient systématiquement mixtes.

Les critères étudiés sont les suivants :

- Antécédents familiaux (1^{er} degré) de bipolarité
- Antécédents familiaux de dépression unipolaire
- Antécédents familiaux de suicide
- Antécédent personnel de tentative de suicide
- Âge de début des troubles
- Récurrence dépressive
- Résistance ou virage sous ATD
- Présence de symptômes atypiques (et une recherche individuelle sur les critères suivants)
 - Hypersomnie
 - Leaden Paralysis (engourdissement des membres)
 - Réactivité de l'humeur

- Hyperphagie
- Présence d'idées suicidaires
- IMC
- Saisonnalité
- Présence d'addiction (et une recherche individuelle sur le tabac, l'alcool et le cannabis)
- Le ralentissement et l'agitation psychomotrice
- La présence d'un trouble anxieux associé
- La présence d'un trouble de la personnalité borderline associé
- La présence d'un TDAH associé
- La présence d'un TCA associé
- La présence de caractéristiques psychotiques à l'épisode dépressif

A- Analyse des études

1) Critères indépendants d'un épisode dépressif en cours

a- Antécédents familiaux de bipolarité

La présence d'antécédents familiaux de bipolarité chez un apparenté de premier degré (chez un des parents ou dans la fratrie) est admise depuis longtemps comme critère évocateur de bipolarité dans la dépression. Plusieurs études familiales ont déjà démontré un lien fort entre la présence d'un trouble bipolaire chez les parents et le développement de la maladie chez les enfants (34).

Nous avons retenue 8 études s'y référant.

L'auteur Benazzi (2006) retrouve de manière significative ($p < 0,01$) dans une population de 379 patients bipolaires et de 271 patients unipolaires que les antécédents familiaux de bipolarité restent le critère le plus discriminant entre ces deux populations, avec un Odd Ratio de 4,3 en faveur du TB, supérieur à la présence d'un épisode mixte par exemple (OR 3,2) (35). Cependant cette étude ne portait que sur des patients bipolaires de type 2 ce qui exclue une partie du spectre de la maladie de l'analyse.

Chez Dervic (2015), les caractéristiques cliniques et sociodémographiques de patients unipolaires (n=455) et bipolaires (n=230) sont comparés. La présence d'antécédents familiaux d'épisode maniaque est le critère le plus discriminant dans cette population (cela est assimilé à des antécédents familiaux de TB). On retrouve une prévalence de 15% pour le TB1 et de 19% pour le TB2 contre 5% dans la dépression unipolaire (36). En revanche l'étude n'offre pas de ratio de comparaison.

Dans l'étude de Souery (2012), l'analyse d'un échantillon de 291 patients met également en avant le caractère discriminant des antécédents familiaux pour identifier les patients BP. Les auteurs retrouvent après régression logistique un OR de 3,79 en faveur du TB (37).

Dans une autre population, Perlis (2006) regroupant 1551 patients, on retrouve une prévalence des antécédents familiaux de bipolarité supérieure à 40 % dans la population bipolaire comparée aux patients unipolaires où cette prévalence est moins de 9% ($p < 0,01$). (38)

Pour d'autres auteurs, Patella (2019), Cardoso (2020) cette prévalence est plus faible mais toujours significative. Dans leurs études, ce critère permet de discriminer les deux populations avec le plus force statistique (39),(40). Pour Patella, cette prévalence est de 10 % pour le TB et 2,6% chez les UP ($p= 0,013$), et chez Cardoso on retrouve 8,6% et 3,4% respectivement avec un OR de 2,91 en faveur du TB.

On peut retrouver une prévalence de presque 40% concernant les antécédents familiaux chez les patients bipolaires dans l'étude de Parker (2008) (41). L'étude met en avant le caractère quasi héritable du TB, cependant ces résultats sont à nuancer dans notre analyse car les deux populations étudiées ne sont pas comparées sur d'autres données.

Mais c'est chez Musliner et Ostergaard (2018) qu'on retrouve les résultats les plus intéressants, en effet il s'agit d'une analyse portant sur une cohorte de 91587 patients avec une analyse des patients étant passés d'un diagnostic de dépression à celui de TB. Les résultats montrent que c'est la présence d'antécédents familiaux de bipolarité qui est le critère le plus discriminant et le plus prédictif d'apparition d'un trouble

bipolaire chez les patients dépressifs, l'incidence cumulée sur 20 ans chez ces patients atteint presque 30%. (42)

b- Age de début de la maladie

L'âge de début de la maladie ou la présence de récurrences d'épisodes dépressifs sont les critères les plus retrouvés avec les antécédents familiaux. Pour l'âge de début de la maladie, la question se pose pour les auteurs de trouver un seuil à partir duquel comparer les populations. L'âge de 25 ans est retenu par beaucoup de cliniciens comme l'âge limite jusqu'auquel on peut parler de début précoce de la maladie.

Pour Rybakowski (2005) (43) une population de 539 patients BP et 341 UP est comparée. Les résultats montrent qu'un âge de début des troubles est le critère le plus discriminant (indépendamment du sexe du patient) avec une prévalence de 27% chez les femmes BP et 9% pour les UP (pour les hommes on retrouve respectivement 33% et 13%).

Dans l'étude de Kiejna (2006) (44) on retrouve un OR à 4,8 en faveur du TB1 et un OR de 3,3 pour le TB2 ce qui en fait le critère le plus discriminant dans cette étude (n = 246).

Chez Kim (2008) (45) dans une population de 111 patients, un âge précoce de début de la maladie présente un Risque Relatif de 1,85 pour le TB (ce critère arrive après la dépression du post partum avec un RR de 2).

Pour Holma (2014) et Ben Ablal (2006) ce seuil n'était pas défini avant l'étude, et le critère ayant la plus grande puissance statistique est l'âge de début des symptômes. Un âge moyen de moins de 25 ans est retrouvé chez Holma ($p < 0,01$) pour le TB et de 32 ans pour le trouble unipolaire (46). Chez Ben Ablal, la même tendance est observée dans les résultats mais avec un écart plus marqué ($p < 0,01$). Dans cette population rassemblant 186 patients, l'âge moyen de début des TB est de 21 ans avec un trouble unipolaire débutant lui vers 38 ans (47).

Un âge de 21 ans est considéré comme le seuil pour parler de dépression précoce chez Akiskal et Benazzi (2008). En appliquant ce seuil, leurs résultats sont similaires aux auteurs précédents, avec un âge précoce de début de maladie comme critère le

plus puissant statistiquement et discriminant cliniquement (48). Les auteurs retrouvent ainsi un OR de 4,35 en faveur du TB, après analyse multivariée ils obtiennent un OR de 2,96.

On voit donc que la définition à donner à une dépression précoce diffère selon les auteurs, mais que le critère garde une grande puissance discriminante malgré les définitions différentes.

Le seuil de 25 ans est celui qui semble faire le plus consensus dans les études.

c- Récurrence dépressive

Concernant la présence de récurrences dépressives chez les patients, la question de la définition se pose également.

Certains auteurs choisissent de parler de récurrence à partir du deuxième épisode dépressif.

Ainsi dans l'étude BRIDGE (2011) rassemblant 5635 patients (49), le critère le plus discriminant et significatif statistiquement retenu entre la population bipolaire et unipolaire est la présence d'au moins deux épisodes dépressifs. Un OR de 11,5 en faveur du TB1 et un OR de 3,2 en faveur du TB2.

Pour d'autres auteurs, un minimum de 4 épisodes dépressifs est nécessaire pour parler de récurrence. Parmi ces auteurs, Smith (2011) et Patella (2019) utilisent cette définition et retrouvent le critère de récurrence statistiquement significatif pour identifier les patients bipolaires (50),(39). Cependant, dans leurs études, ce critère n'est pas le plus discriminant, nous les citons à titre d'exemple.

En revanche pour Takeshima (2013), la même définition est adoptée et la récurrence dépressive est le critère le plus discriminant pour distinguer les patients bipolaires des patients unipolaires (51) dans une population d'étude de 199 personnes avec un Odd Ratio de 11 en faveur du TB. A noter que dans cette étude, le critère de récurrence dépressive est le plus significatif en analyse multivariée, celui-ci se retrouve derrière l'âge précoce de début de maladie comme critère le plus discriminant si l'on s'en tient seulement à l'analyse univariée.

Même chose pour Tondo (2014) qui tente de hiérarchiser les critères les plus discriminants dans sa population d'étude en utilisant la même définition de la récurrence dépressive. Le critère le plus important en termes de ratio BP/UP est la présence d'antécédents personnels de tentative de suicide, mais après analyse multivariée, on retrouve la récurrence dépressive avec la plus grande association statistique, avec une prévalence de 39 % et un Odd Ratio de 2,74 dans la population étudiée (52).

Dans l'étude BRIDGE II, Barbuti (2017) utilise une définition de la récurrence à partir de 3 épisodes dépressifs. Avec un OR à 5 en faveur du TB, c'est le critère qui permet le mieux de séparer les deux populations (53).

Pour Brambilla (2012), Holmskov (2017) et Galvao (2013), aucune définition n'est donnée concernant le seuil choisi pour parler de récurrence mais celui-ci est le critère le plus significatif statistiquement et discriminant entre les deux populations de patients.

Pour Brambilla, la moyenne retrouvée est de 4 épisodes contre 2 pour les patients sans TB (54) dans une population totale de 113 patients ($p = 0,01$).

Les résultats sont similaires dans l'étude de Galvao (55) portant sur 104 patients, il retrouve un nombre moyen de 2 épisodes chez les UP et 6 chez les BP ($p < 0,01$).

Enfin, pour Holmskov c'est le seul critère statistiquement significatif ($p < 0,01$) pour prévoir la conversion d'un épisode dépressif vers un TB dans une population de 290 patients, avec une Hazard Ratio de 1,18 cependant il ne fournit pas d'informations sur le nombre de récurrences retrouvées (56).

Comme pour l'âge de début précoce de la maladie, la définition de la récurrence dépressive n'est pas la même entre les différents auteurs. Mais à l'instar d'un âge précoce de la maladie, la récurrence dépressive reste un critère très discriminant en faveur d'un TB dans une population dépressive quel que soit le seuil retenu.

d- Antécédents de tentative de suicide

Une autre donnée sociodémographique est retrouvée fréquemment comme la plus discriminante du TB dans la dépression, la présence d'un antécédent personnel de tentative de suicide.

On retrouve 4 études qui placent ce critère comme le plus puissant statistiquement pour séparer les patients bipolaires des patients unipolaires.

L'étude de Jeon (2010) portait sur l'association entre présence d'idées suicidaires ou d'antécédents suicidaires et différentes comorbidités psychiatriques. L'étude porte sur un échantillon de 6510 patients et l'association statistique la plus forte avec un $p < 0,01$ montre un Odd Ratio de 30 en faveur du TB pour plusieurs passages à l'acte suicidaire. Pour une TS unique cette Odd Ratio est de 15 et toujours aussi significatif (57). A titre de comparaison, le 2^e Odd Ratio le plus fort est de 8 dans la dépression unipolaire (pour les tentatives multiples).

Pour Dumlu (2011), les résultats retrouvent de manière significative l'association la plus forte entre un antécédent de tentative de suicide et la présence d'un TB, avec une prévalence de près de 40% pour les patients bipolaires, celle-ci n'atteignant que 15% dans l'autre population (58).

Chez Pawlak (2013), la prévalence des antécédents suicidaires est aussi élevée chez les patients BP et atteint 40% contre 27% chez les patients UP (59). Cependant cette étude ne comparait pas d'autres critères mais elle permet de se rendre compte de la plus grande spécificité des passages à l'acte suicidaire chez les patients BP.

Dans une étude plus récente, Söderholm (2020) recherche la présence de différentes comorbidités dans une population de 124 patients. Sa population d'étude est divisée en 3 sous-groupes : les patients bipolaires, les patients unipolaires et enfin les patients souffrant d'un trouble de la personnalité borderline. Le résultat principal de cette étude est que le risque suicidaire est plus élevé chez les patients bipolaires avec une comorbidité de trouble de la personnalité borderline.

Cependant en comparant seulement deux sous populations (UB et BP) on retrouve de manière significative une association forte entre le TB et la présence de TS, avec une prévalence environ deux fois plus élevée et atteignant 30 % (60).

La gravité de la maladie bipolaire repose en partie sur le risque suicidaire et on remarque que cette donnée est bien plus spécifique dans le TB que dans la dépression UP permettant même de différencier ces deux populations.

Une autre donnée permet également d'identifier le TB, c'est par l'évaluation d'antécédents familiaux de suicide. On retrouve une étude comprenant 211 patients, où la présence d'antécédents familiaux de suicide (chez un apparenté du 1^{er} degré) est le critère le plus discriminant entre les patients UP et BP (61). Les auteurs obtiennent un Odd ratio de 3 avec un $p < 0,01$ et ce critère devance les antécédents personnels de TS (Odd Ratio de 2 et $p = 0,02$).

Cependant cette étude est la seule retrouvée à mettre en évidence les antécédents familiaux de suicide comme critère le plus discriminant entre une population UP et BP, mais on peut noter qu'il n'est pas systématiquement recherché par les auteurs. On ne s'étonnera pas de ces résultats du fait que le caractère familial du suicide a déjà été mis en avant par certains auteurs (62), un spectre entre le TB et le suicide pouvant se transmettre à la génération suivante.

Les critères étudiés jusqu'à présent sont des éléments que l'on peut recueillir facilement à l'anamnèse initiale, sans étude approfondie de la clinique, cependant ces critères sont retrouvés comme les plus pertinents dans 23 des 69 études retenues.

D'autres données indépendantes de l'épisode dépressif en cours peuvent être recueillies par le praticien et le guider dans sa prise de décision diagnostique, il s'agit de la présence de certaines comorbidités.

e- Comorbidité addictologique

Parmi les différentes comorbidités, celle qui est retrouvée le plus souvent dans les études est l'abus ou l'addiction aux substances.

Pour beaucoup d'auteurs, c'est la comorbidité la plus fréquemment retrouvée et nous avons retenu 9 études à ce sujet. Les études en question retenaient de manière générale un abus ou une addiction aux toxiques ou dans d'autres cas c'est une substance en particulier qui sera identifiée.

Dans l'étude de Vanable (2003) une association entre la consommation de tabac et un diagnostic psychiatrique était recherché. La population d'étude est de 2906 sujets avec des diagnostics divers tel que BP et UP mais aussi schizophrénie. Après analyse multivariée entre les sous-groupes diagnostics, l'auteur retrouve que l'association la plus forte avec le tabac est un diagnostic de trouble bipolaire (Odd Ratio 1,67) (63). Pour les fumeurs de plus d'un paquet par jour, le TB n'est pas le plus à risque mais reste significativement plus élevé que la dépression unipolaire (Odd Ratio 1,63 contre 1,05).

Pour Diaz (2009) c'est le même constat qui est fait. Sur une population de 424 patients, la comparaison entre le TB et la dépression UP retrouve une consommation de tabac en faveur du TB (Odd Ratio 1,7). L'autre paramètre intéressant est l'étude du sevrage tabagique, cette fois en faveur du trouble UP avec un OR de 0,36 en défaveur du TB (64).

Dans un épisode dépressif, l'association la plus spécifique avec le tabac est donc le trouble bipolaire selon ces études, cependant elles ne la comparent pas à d'autres critères (types comorbidités ou données sociodémographiques) donc sa valeur discriminante n'est pas établie.

Dans son étude, Smith (2013) établit cependant un lien entre le tabac et le TB en comparaison à d'autres variables. Dans un échantillon de 123000 personnes (dont 89539 sujets témoins sans aucun troubles psychiatriques) il établit que la variable différenciant le plus significativement entre les patients BP et UP est le statut de fumeur (65). Pour le tabac, la prévalence est de 17% chez les patients BP contre 6% dans le groupe témoin, la consommation alcoolique est également de 20% dans tous les sous-groupes alors que l'on sait que la présence d'une comorbidité addictologique est beaucoup plus forte chez les BP que dans la population générale (66). Aucun critère clinique n'était étudié dans ce papier, on peut relativiser ces résultats par rapport à d'autres études comparant un éventail plus large de marqueurs cliniques.

D'autres auteurs ont mis en évidence une association spécifique entre l'alcool et le TB.

Pour Hong (2019), dans une population de 137 patients, cette prévalence est de 27 % contre 10 % chez les patients non BP (67). Cependant dans cette étude, les consommations problématiques d'alcool comme critère diagnostique ne sont pas confrontées à d'autres critères ce qui ne permet pas de conclure sur l'aspect discriminant.

Mais chez Smith (2011), qui sépare sa population de patients dépressifs en deux sous-groupes à l'aide du questionnaire HCL 32 (50), on retrouve que le critère différenciant le plus entre les groupes est l'abus d'alcool (prévalence de 55% contre 18 %) et la dépendance alcoolique (prévalence de 41 % contre 7 %). Contrairement à son étude de 2013, il ne compare pas alcool et tabac.

Pour Carton (2018), la consommation d'alcool est séparée en abus et en dépendance. Les résultats mettent en avant une association significative entre la dépendance alcoolique et le TB (OR de 2,98). Malgré ces résultats (68), on ne peut conclure sur le caractère discriminant de cet indicateur mais seulement sur sa spécificité.

Serra (2015) et son équipe retrouvent dans leur étude sur 334 patients que l'abus de substance (sans préciser laquelle) est plus discriminant que les autres critères (notamment antécédents familiaux de bipolarité) avec un OR de 13 et une spécificité de 99 % (69). On peut contraster ces résultats avec le fait que la Sensibilité n'est que de 9 %.

Une autre étude retrouve des résultats similaires, Bukh (2016) montre que le facteur associé à un plus grand risque de conversion de trouble UP vers TB à 5 ans est l'abus de substances (sans précision) avec un Hazard Ratio de 2,4 ($p = 0,03$). A l'instar de Serra (2015), l'abus de substances est plus discriminant que les antécédents familiaux de bipolarité dans cette étude (70).

Dans l'étude de Cardoso (2020), la consommation de cocaïne est le facteur permettant le mieux de prédire la conversion sur les 3 années de suivi de la cohorte, avec un OR de 3,4 (40). Cependant devant les résultats affichés pour les autres toxiques qui sont tous moins significatifs, nous avons également retenu cette étude pour les antécédents familiaux de bipolarité qui obtiennent significativement un OR de 2,9.

L'abus et la dépendance aux substances est une comorbidité forte, associée aux maladies psychiatriques en générale (71) mais on le voit dans ces études plus spécifiquement aux troubles bipolaires par rapport à la dépression unipolaire.

f- Comorbidité anxieuse

D'autres comorbidités sont retrouvées dans la littérature, mais peinent souvent à être aussi discriminantes que les marqueurs vus précédemment. Le trouble anxieux et le fait d'avoir un IMC élevé en font partie, 4 études ont été retenues pour ces marqueurs.

Pour Schaffer (2010), la comparaison porte sur une population de 4612 patients, et l'étude cherche à identifier les facteurs les plus prédictifs de TB dans une population de patients dépressifs. Dans leurs résultats, la présence d'un trouble anxieux (sans précision) était le critère le plus en faveur d'un TB avec un Odd Ratio de 1,95 (72).

C'est la seule étude retenue où le trouble anxieux est retrouvé comme marqueur le plus discriminant.

On peut également citer l'étude d'Inoue (2020) qui retrouve de manière significative une prévalence de 53% de trouble anxieux chez les patients bipolaires de l'étude (contre 37%). Cependant cette étude porte sur un échantillon de 448 patients, et n'identifie pas le trouble anxieux comme discriminant par rapport à d'autres critères (73).

Le trouble anxieux regroupe un nombre important de sous-catégories de pathologies, Simon (2003) nous apporte plus de précision sur les catégories concernées. Dans son étude portant sur 236 patients, on retrouve bien une prévalence plus forte des troubles anxieux dans le TB par rapport aux patients UP, plus particulièrement du trouble panique (Odd Ratio 3,16), du trouble anxieux généralisé (Odd Ratio 2,59) et également des TOC (74).

g- Surpoids ou Obésité

Concernant l'IMC, on sait que les traitements psychotropes utilisés pour le traitement des troubles de l'humeur causent la plupart du temps une prise de poids (75),(76).

Pour Vannucchi (2014) on retrouve une association significative entre l'obésité et le TB, avec une prévalence de 31% dans l'échantillon de population et ne l'attribue pas à la médication. L'étude suggère également que l'obésité pourrait être un indicateur de bipolarité dans une population de patients dépressifs (77).

Cependant l'étude ne met pas en avant le caractère plus discriminant de l'obésité par rapport à d'autres marqueurs, on peut donc avancer que celui-ci n'est pas assez fiable pour le clinicien.

2) Critères cliniques en lien avec un épisode dépressif

D'autres marqueurs peuvent orienter vers un diagnostic de bipolarité lors d'un épisode dépressif, il s'agit des marqueurs cliniques, qui dépendent de l'épisode en cours et peuvent donc varier d'un épisode dépressif à l'autre chez le même patient.

a- Symptômes psychotiques

Un critère clinique semble faire consensus dans la littérature, fréquemment retrouvé comme marqueur le plus discriminant entre une population bipolaire et unipolaire, il s'agit de la présence de symptômes psychotiques lors de l'épisode dépressif.

Le DSM 5 (idem pour version 4) définit un épisode dépressif avec caractéristiques psychotiques comme la présence d'idées délirantes ou d'hallucinations. Ce marqueur est retrouvé comme le plus discriminant dans 8 des études retenues.

Chez Kessing (2008) la comparaison de 389 patients BP avec 5391 patients dépressifs récurrents montre que la présence de symptômes psychotiques lors d'une dépression à une prévalence de 14,9 % chez les patients bipolaires, significativement plus haute que celle de 7,2 % retrouvée pour les patients UP (78). Cependant l'étude n'offre pas de chiffres en termes de risque relatif ou d'Odd Ratio.

Leonpacher (2015) sépare les hallucinations des idées délirantes, mais avec un OR respectif de 4,7 et 7,7 on peut classer ces symptômes psychotiques comme étant les critères cliniques les plus discriminants pour identifier les patients BP (79) (dans une population de 1070 patients).

Dans l'étude de Forty (2008), ce sont également les symptômes psychotiques qui sont les critères cliniques les plus discriminants (80). En comparant une population de 593 patients UP et 443 BP, elle retrouve un Odd Ratio de 0,160 en défaveur du trouble UP ($p < 0,01$).

Même constat dans l'étude de Fiedorowicz (2011), qui suivait une cohorte de 550 patients avec une durée moyenne de suivi de 17 ans. Le critère permettant de prévoir la conversion d'une dépression unipolaire à un TB était la présence de symptômes psychotiques (devant les antécédents familiaux de bipolarité) avec un Hazard Ratio de 1,97 (81).

Hu (2012) montre que 25% des patients traités pour un trouble UP sont en réalité atteints de TB (82). La présence de symptômes psychotiques avec une prévalence de 32% chez les BP contre 13 % est le critère le plus significatif statistiquement ($p < 0,01$) entre les deux groupes cependant les auteurs n'offrent pas de ratio (odd ou hazard).

Xiang (2013) s'intéresse également aux caractéristiques des patients bipolaires diagnostiqués initialement UP dans une population de 1487 patients. L'étude sépare les patients en 3 groupes (UP, BP type 1 et BP type 2). Dans les deux sous types du TB, le meilleur marqueur pour les différencier du trouble UP est la présence de symptômes psychotiques lors d'un épisode dépressif (83). En effet, l'Odd Ratio est de 2,1 (p significatif) pour les 2 troubles par rapport aux patients unipolaires.

En revanche, Goes (2007) retrouve une association statistique forte entre le TB de type 1 et les symptômes psychotiques (Odd Ratio 5,3) mais cette association n'est pas retrouvée de manière significative pour le TB type 2 (Odd Ratio 1,24 et $p < 0,58$).

Un Odd Ratio ajusté de 2,63 est retrouvé dans l'étude de Amin-Esmaeili (2018) pour ce marqueur diagnostique, c'est le seul critère significatif ($p < 0,01$) dans cette étude (84).

Dans l'étude de Serafini (2018) qui compare 180 patients, une dépression avec symptômes psychotiques est le seul critère significatif (après régression logistique et $p = 0,04$) permettant de distinguer les deux groupes (85).

On voit au regard de ces études que la présence de symptômes psychotiques lors d'une dépression est un marqueur puissant pouvant indiquer la présence d'un trouble bipolaire.

b- Symptômes atypiques

Une autre donnée clinique peut orienter dans ce sens, la présence de symptômes atypiques.

Les symptômes atypiques sont définis (DSM 5) par la présence d'au moins un des symptômes suivants : réactivité de l'humeur (amélioration de l'humeur aux stimuli positifs), prise de poids ou augmentation de l'appétit, hypersomnie (> 10 heures de sommeil par nycthémère), sensation de lourdeur « membres de plomb », sensibilité exacerbée au rejet dans les relations interpersonnelles.

Dans un échantillon de 195 patients, Benazzi (1997) met en évidence que la présence de symptômes atypiques permet de différencier les patients UP des patients BP. C'est d'ailleurs la seule association statistique significative dans son étude, la prévalence des symptômes atypiques atteignant 42 % ($p < 0,01$) dans le TB contre 22% dans l'autre groupe (86).

Cependant cette étude ne porte que sur des patients BP de type 2, excluant une partie du spectre de la maladie.

Dans une autre étude Benazzi (2000) étudie la Sensibilité et Spécificité des symptômes atypiques pour identifier les patients BP lors d'un épisode dépressif. Il n'étudie pas le caractère discriminant de ce marqueur car il ne le compare pas aux autres données recueillies chez ces patients ($n=557$) (87). L'auteur retrouve une prévalence des symptômes atypiques de 45% chez les patients BP ($p < 0,01$). Il met également en évidence que le symptôme « réactivité de l'humeur » seul a la même prévalence (45 %) que les symptômes atypiques pris dans leur ensemble. Une Sensibilité de 45% et une Spécificité de 74% sont retrouvées dans cette étude pour les symptômes atypiques avec un Odd Ratio de 2,4 ($p < 0,001$), on retrouve les mêmes données pour la réactivité de l'humeur seule. L'hypersomnie dans cette étude avait le même Odd Ratio et une Sensibilité de 35% pour une Spécificité de 81%.

On voit dans cette étude que les deux symptômes cliniques les plus à même d'être discriminants sont la réactivité de l'humeur et l'hypersomnie.

A noter que la Sensibilité et la Spécificité n'augmentaient pas avec la présence de plusieurs symptômes atypiques.

Hou (2020) montre que les symptômes atypiques sont plus présents chez les patients bipolaires, en effet dans son étude sur 466 patients, le marqueur clinique différenciant les deux populations est la prise de poids durant l'épisode dépressif (OR 2,24) (88).

Pour Angst (2005), lors de la présence de symptômes atypiques, c'est l'hypersomnie qui est associée statistiquement au TB avec un Odd Ratio de 1,8 (89).

Hantouche (1998) dans l'étude EPIDEP (90), retrouve dans un effectif de 234 patients que l'hypersomnie est le marqueur différenciant le plus entre les deux groupes (23 % chez les BP et 9 % UP avec $p = 0,03$).

Les symptômes atypiques sont également retrouvés comme critère discriminant dans de nombreuses études (Hu 2012, Rybakowski 2005 ou encore Kiejna 2006) sans en être le critère le plus performant (82),(43),(44).

c- Risque suicidaire

Le risque suicidaire doit être systématiquement évalué lors d'un épisode dépressif, il peut également orienter sur la nature bipolaire d'un épisode dépressif selon certains auteurs.

Chez Carvalho (2014) l'étude compare des patients BP et UP lors de leur demande de soins dans les structures de soins généralistes. Les idées suicidaires se retrouvent chez 36% des patients BP avec un Odd Ratio de 2,1 ($p < 0,01$), c'est le critère différenciant le mieux les deux groupes de patients (91).

Das (2005) identifie dans les structures de premiers soins (primary care) les patients bipolaires à l'aide du MDQ (92). Les caractéristiques des deux populations sont comparées, et la présence d'idées suicidaires est l'indicateur le plus à même d'identifier les patients bipolaires avec un RR de 4,8 ($p < 0,01$).

Même chose pour Hantouche (1998) qui retrouve que la présence d'idées suicidaires est ce qui diffère le plus entre les deux groupes de patients (au même titre que l'hypersomnie, raison pour laquelle nous avons retenu l'étude dans ces deux critères) (90). La prévalence des idées suicidaires est de 64% pour les patients BP contre 46%, la limite de cette étude est qu'elle ne se base que sur des patients BP de type 2.

Dans l'étude de Weinstock (2016), les auteurs s'attardent à rechercher la présence d'idées suicidaires et de tentatives de suicide dans 3 groupes (BP1, BP2 et UP) (93). Ce qui ressort de manière significative de leur analyse, est que la présence d'idées suicidaires se retrouve plus souvent dans le TB1 et TB2 que chez les patients UP (prévalence respective de 50%, 41% et 32%). Cependant, les auteurs ne mettent pas en lumière ce critère comme étant plus discriminant vis-à-vis d'autres critères cliniques.

On peut aussi citer l'étude de Rabelo-da-Ponte (2020) qui est l'étude d'une cohorte de 3748 personnes. Les auteurs étudient les caractéristiques à la naissance, 11 ans, 15 ans, 18 ans et 22 ans et recherchent les facteurs prédictifs de TB (94). Dans cette population, l'apparition d'un TB est prédite par la présence d'idées suicidaires. Cependant les auteurs ne fournissent pas d'Odd Ratio ni d'arguments de fréquence.

d- Virage et Résistance au traitement antidépresseur

Lors de l'instauration d'un traitement, la réponse clinique peut orienter sur le diagnostic.

Dans le DSM 5, un virage de l'humeur sous anti dépresseur (correspondant à l'apparition d'une symptomatologie maniaque ou hypomane) définit un trouble entrant dans le spectre bipolaire.

Woo (2015) étudiait rétrospectivement les facteurs prédictifs d'une conversion d'une dépression UP vers un TB chez 250 patients (95). En dehors de la très grande Sensibilité (0.87) et Spécificité (0.917) de la BPSD, lors de l'étude de différents marqueurs, c'est bien le virage sous anti dépresseur qui ressortait comme prédictif voir quasi-diagnostique (Odd Ratio de 59 pour le TB1 et de 178 pour le TB2). La résistance aux antidépresseurs, définie par les auteurs comme l'absence de réponse après au

moins 3 antidépresseurs, est le 2^e critère le plus significatif dans cette étude (Odd Ratio de 7 pour le TB1 et 26 pour le TB2).

La résistance aux antidépresseurs (au moins 3 lignes de traitements) est retrouvée (avec $\beta = 1.28$, EXP (β) = 3.62, $p = 0.01$) comme marqueur principal dans l'étude de Shabani (2009), en association avec « la brièveté de l'épisode » (96).

La réponse clinique après la mise en place d'un traitement antidépresseur doit donc être surveillée de près par le clinicien. Au-delà de l'adaptation thérapeutique, elle permet dans certains cas de faire évoluer le diagnostic.

e- Activité psychomotrice

Selon certains auteurs, l'activité psychomotrice peut également être un marqueur de démarcation de bipolarité. On peut constater deux situations au niveau clinique, un ralentissement ou une agitation motrice.

Dans l'étude de Mitchell (2011), 246 patients BP sont comparés à 120 patients UP. Le critère ayant la plus grande puissance statistique est le ralentissement psychomoteur, retrouvé chez 55 % des patients BP contre 38 % des UP, avec un Odd Ratio de 2,14. C'est même le seul critère statistiquement significatif entre les deux groupes après analyse multivariée (Odd Ratio 1,64 et $p < 0,05$). L'agitation motrice dans cette même étude n'avait pas de valeur discriminante avec une prévalence de 50% chez les BP et 46% chez les UP sans aucune différence significative.

On retrouve des résultats similaires dans l'étude de Leonpacher (2015) comparant 684 patients UP et 386 BP (79). Le ralentissement psychomoteur avait une prévalence de 51 % chez les BP et 31 % chez les UP avec un Odd Ratio de 2,51 (pour l'agitation motrice cette prévalence était de 46 % et 36 % respectivement avec un OR à 1, 56). En analyse multivariée, les auteurs obtiennent un OR de 1,62 pour le ralentissement ($p = 0,015$) et de 1,21 pour l'agitation (non significatif). Cependant, cette étude retrouve en premier lieu les symptômes psychotiques comme marqueurs les plus discriminants entre les groupes, nous la citons pour souligner la plus grande force statistique du ralentissement psychomoteur par rapport à l'agitation.

Pour l'auteur Iwanami (2015) ce sont les résultats inverses, et l'agitation motrice est le meilleur facteur prédictif de bipolarité lors d'une dépression. En effet, 206 patients présentant un épisode dépressif ont été suivis durant 9 ans, l'agitation motrice lors de l'épisode initial prédisait l'apparition d'un TB avec un HR de 2,98 contre 2,37 (non significatif) pour le ralentissement moteur (97).

On peut également citer l'étude de Schaffer (déjà citée pour ses résultats sur le trouble anxieux) où l'agitation motrice avait un OR de 2,47 en faveur d'un trouble bipolaire contre 1,14 pour le ralentissement.

L'agitation et le ralentissement psycho moteur semblent donc plus corrélés au TB, dans des proportions équivalentes.

3) Synthèse des premiers résultats

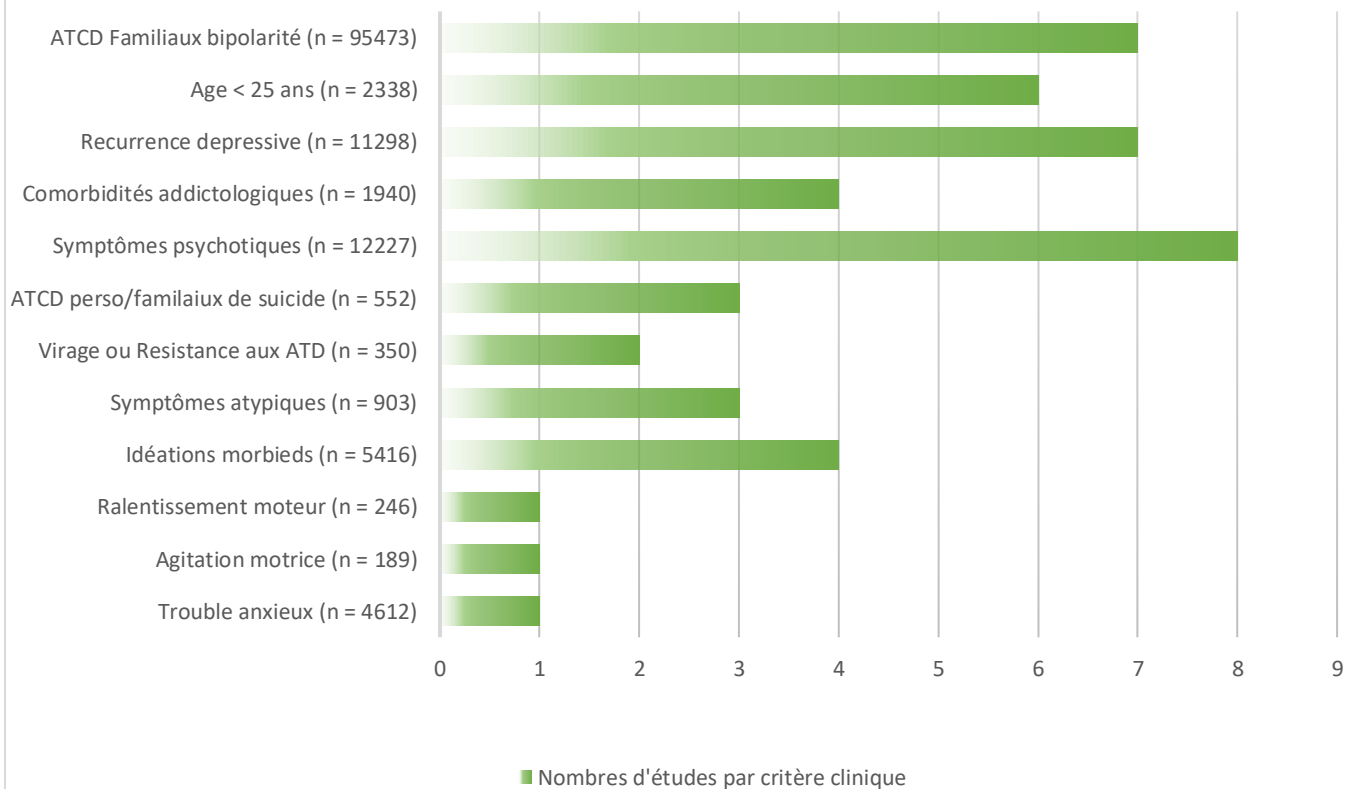
Au total, on peut classer les principaux critères selon le nombre d'articles où ils apparaissent comme facteur le plus discriminant.

Parmi les critères recherchés, huit apparaissent comme étant les plus à même d'identifier les patients bipolaires. Par ordre d'importance : la présence de symptômes psychotiques, un antécédent familial au premier degré de trouble bipolaire, la récurrence d'épisodes dépressifs, un âge des premiers symptômes inférieur à 25 ans, la présence d'une comorbidité addictologique, la présence d'idéations suicidaires, les antécédents personnels de TS ou de suicide familiaux, et enfin la présence de symptômes atypiques.

Les autres marqueurs revenus significatifs dans une moindre mesure sont : la résistance aux antidépresseurs, la présence d'un trouble anxieux associé, le ralentissement et l'agitation psychomotrice.

On notera que le nombre total de patients dans ces études a été inscrit afin de pondérer ces résultats à la taille des échantillons de population. On remarque ainsi que les troubles anxieux sont peu retrouvés à travers la littérature, mais que dans l'étude où ce critère est retrouvé comme le plus discriminant, la taille de l'échantillon donne une certaine puissance au résultat.

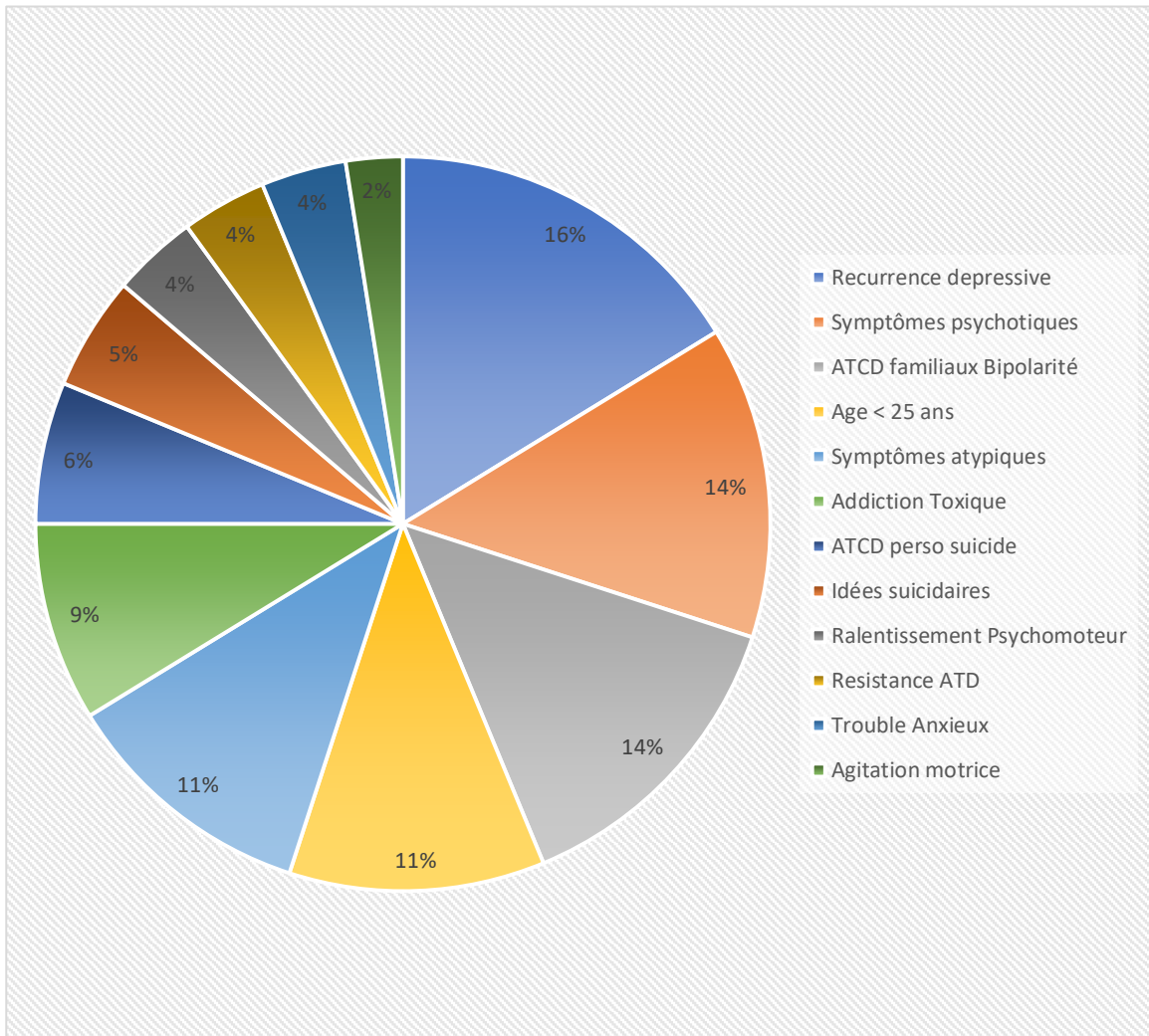
NOMBRES D'ÉTUDES PAR CRITÈRE CLINIQUE



Le « n » indique le total de population des études retenues.

On peut observer qu'en prenant une méthodologie moins restrictive, en incluant les deux premiers critères les plus significatifs dans chaque étude, on obtient des résultats similaires.

On peut citer dans l'ordre d'importance : la récurrence des épisodes dépressifs, les antécédents familiaux de bipolarité, la présence de symptômes psychotiques, un âge de début des troubles inférieur à 25 ans, la présence de symptômes atypiques, une comorbidité addictive, un antécédent personnel de TS, la présence d'idéations suicidaires, un ralentissement psycho-moteur marqué, la résistance à 3 lignes d'antidépresseurs, l'agitation motrice et la présence d'un trouble anxieux.



La différence majeure est que l'on observe un poids beaucoup plus considérable des symptômes atypiques dans la dépression bipolaire.

On voit ici que parmi toutes les publications retenues, six indicateurs reviennent avec force et qu'ils sont dans trois quarts des cas les critères les plus significatifs et discriminants.

B- Études contredisant ces résultats

Nous avons vu que les principales études sélectionnées retrouvaient les critères étudiés en faveur du TB. Cependant, certains auteurs retrouvent des résultats opposés concernant certains marqueurs.

Si les principaux critères retenus sont robustes et retrouvés largement dans la littérature, certains ne font pas consensus.

La question de l'activité psychomotrice a déjà été évoquée dans la partie précédente, et on sait que le ralentissement moteur est communément admis pour être plus fréquent dans le TB que la dépression UP (19). Cependant, pour l'agitation motrice les résultats ne sont pas tous concordant.

Angst (2009) conteste l'idée que l'agitation motrice est plus discriminante que le ralentissement (98). Dans son étude, la prévalence retrouvée pour l'agitation est de 61 % pour le TB et de 55 chez les UP, contrairement au ralentissement (60% et 36% respectivement). Par ailleurs, l'agitation motrice est retrouvée aussi présente dans le TB qu'UP.

Dans l'étude d'Olgiati (2006), les patients (n = 314) sont séparés en deux groupes (patients agités contre patients non agités). Les caractéristiques de ses deux groupes sont comparées et les auteurs ne retrouvent pas d'association entre l'agitation et les marqueurs cliniques habituels de bipolarité. Cependant, cette étude ne fait pas de liens directs entre le TB et l'agitation motrice donc sa validité dans ce contexte n'est pas suffisante (99).

Concernant les troubles anxieux dans le trouble bipolaire, l'étude de Sato (2005) montre une association de l'anxiété avec la dépression UP (100), les « factor scores » revenant négatifs pour le TB1 et TB2 et positifs pour les UP (statistiquement significatif). Cependant, l'étude ne précise pas si l'anxiété est en rapport avec l'épisode dépressif ou résulte d'un trouble anxieux présent en dehors de cet épisode.

L'étude de Nunez (2018) remet en question l'appartenance au spectre bipolaire des dépressions résistantes aux antidépresseurs. L'étude compare des patients dépressifs résistants (n = 100) à des patients BP (n = 94) en comparant leurs caractéristiques

sociodémographiques et cliniques. Certains marqueurs de bipolarité étaient significativement différents entre les deux groupes, les auteurs suggèrent donc une entité clinique différente entre la dépression résistante et le trouble bipolaire (101). Les troubles anxieux étaient plus retrouvés dans les dépressions résistantes (61% contre 23%) ce qui va dans le sens des résultats de Sato (2015).

Malgré ces quelques études répondant à la méthode de recherche bibliographique et contredisant les résultats précédents, nous pouvons voir que les critères principaux ne sont pas remis en cause. On peut donc supposer qu'ils présentent un intérêt clinique bien supérieur par rapport aux autres.

C- Critères non significatifs ou peu étudiés dans les comparaisons de populations

Parmi les critères inclus dans notre recherche, certains ne se sont pas revus significatifs dans les études retenues et ne permettaient pas de discriminer les patients BP des patients UP dans les populations d'études. Souvent ces critères n'étaient même pas inclus dans les comparaisons de patients.

La Saisonnalité, « modalité évolutive saisonnière régulière pour au moins un type d'épisode » (DSM 5), est parfois rattachée au TB dans la littérature (102). Cependant, dans les études retenues, cet indicateur était peu souvent comparé aux autres ou ne revenait pas significatif pour identifier les patients BP.

Par ailleurs, le DSM 5 stipule que la fréquence de la dépression saisonnière en faveur du TB plutôt que du trouble UP n'est pas connue. Pour certains auteurs, le critère garde sa pertinence mais nous ne parvenons pas ici à le démontrer.

Certaines comorbidités peuvent être rattachées au TB, le trouble de la personnalité borderline en fait partie. Ces deux troubles sont souvent confondus pour leur similarité notamment au niveau dysrégulation émotionnelle, impulsivité et consommation de toxiques pour en citer quelques-uns. Pour certains auteurs, ces troubles vont même jusqu'à se chevaucher, faisant partie du même spectre. C'est le cas pour Deltito (2001) qui étudie la présence d'indicateurs cliniques de bipolarité dans une population de

patients souffrant de trouble de la personnalité borderline (BPD). Cependant, ses résultats ne portent que sur 16 patients on peut donc émettre quelques réserves concernant la puissance de l'étude (103).

Une revue de littérature concernant cette possible association, mené par Zimmerman (2013), ne retrouve pas cette association et conteste que ces deux troubles appartiennent au même spectre. Une des raisons principales étant que les études sur le sujet (15 en l'occurrence) ont rarement assez de puissance statistique (une seule étude retenue par l'auteur avait plus de 100 patients) et que les écarts de prévalence ne sont pas significatifs (104).

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) ont été inclus dans notre recherche. Nous pouvons citer l'étude de Tseng (2016) montrant une prévalence plus forte des troubles bipolaires ainsi que de la dépression unipolaire dans les TCA (105). Certaines sous catégories des TCA étaient peu représentées dans le TB, l'anorexie mentale par exemple avait une prévalence de 16% contre 66% pour les UP. La seule catégorie de TCA où les patients BP sont les plus nombreux est « Binge Eating disorder ». Par ailleurs, d'autres auteurs retrouvent une association entre les TCA et le TB mais aucune des études retenues ne montrait de supériorité de ce critère pour identifier les patients BP des patients UP, ou bien les TCA n'étaient pas un critère retenu dans les comparaisons de patients.

Les études portant sur les antécédents familiaux de trouble de l'humeur, sans précision sur l'étiologie bipolaire ou unipolaire des troubles n'ont pas été retenues. Dans l'étude de Serretti (2012), les patients sont séparés en deux groupes, le premier avec antécédents familiaux de trouble de l'humeur et/ou de suicide, le deuxième sans antécédents (106). Parmi les patients avec antécédents, 43% avait un TB (contre 26% sans antécédents). Les chiffres concernant la dépression unipolaire étaient respectivement de 57% contre 74%.

Cette étude met en avant le caractère familial du TB et du suicide, cependant elle reste assez générale et ne différencie pas chacun des antécédents, la relation entre la dépression unipolaire familiale et le TB n'est donc pas étudiée. On peut retrouver ces indicateurs cliniques dans la littérature scientifique, cependant dans aucune des études retenues ici les antécédents familiaux de dépression UP n'étaient pertinents.

Ces indicateurs cliniques, malgré leur lien avec le trouble bipolaire, n'ont jamais satisfait notre méthode d'étude et par conséquent nous les considérons comme moins pertinents et même secondaires dans l'évaluation diagnostique d'un trouble bipolaire.

IV – Discussion

La recherche bibliographique identifie deux types de critères, ceux ayant une fréquence beaucoup plus importante dans le TB, et ceux beaucoup plus spécifiques du TB lorsqu'ils sont présents. Ces critères sont d'une part sociodémographiques et d'autre part cliniques.

La recherche bibliographique montre également que ces critères sont déjà bien connus et que très peu d'entre eux ne font pas consensus.

Dans la plupart des recommandations, ces critères sont cités pour le repérage d'un trouble bipolaire. Mais ils sont rarement, voire pas du tout, hiérarchisés selon leur importance clinique ou leur prévalence dans le TB. On remarque parfois l'absence de l'un ou plusieurs de ces marqueurs cliniques.

Les recommandations Canadiennes (CANMAT) pour la prise en charge du TB proposent une liste de critères cliniques suggérant la bipolarité dans la dépression (17). Ces critères sont les suivants : les antécédents familiaux de TB, un âge < 25 ans, des épisodes thymiques récurrents (au moins 5), la présence de symptômes psychotiques, la présence de symptômes atypiques, un ralentissement psycho moteur prononcé et enfin une labilité de l'humeur, irritabilité ou agitation motrice.

Parmi ces critères, 5 sont déterminants dans notre recherche bibliographique mais on remarque l'absence des comorbidités addictologiques comme indicateur important ainsi que les antécédents de TS.

On fait le même constat dans l'approche probabiliste de Mitchell (2008). Les auteurs identifient les mêmes facteurs cliniques et établissent un score pour chacun d'entre eux, à l'exception des antécédents de TS et la consommation de toxiques.

En voyant l'importance de ces critères dans notre recherche bibliographique, on peut avancer qu'une évolution des recommandations serait bénéfique pour le repérage des patients bipolaires.

Concernant les comorbidités addictologiques, on remarque une exclusion du tabac par une grande partie des auteurs. La consommation de toxiques étant relayée à l'alcool ou d'autres substances. Mais comme nous l'avons vu, les patients BP sont plus

susceptibles de développer une forme d'addiction, dont le tabac fait pleinement partie. Il conviendrait donc d'inclure le tabac dans l'étude des comorbidités addictives.

Concernant les échelles cliniques pour l'aide au diagnostic, on remarque certains avantages mais également certaines limites.

Leur avantage principal est leur meilleure Sensibilité pour détecter les épisodes d'exaltation de l'humeur par rapport aux critères diagnostiques du DSM trop restrictifs. C'est notamment la durée de ces épisodes qui est mise en cause par ces tests et certains auteurs. En ne qualifiant d'hypomanie seulement les épisodes de 4 jours minimum, une partie des patients bipolaires n'est pas identifiée. Ces tests offrent une vision plus large de l'hypomanie en prenant en cause les épisodes quelques soit leurs durées.

Concernant les limites de la MDQ, l'HCL-32 et de la BSDS, la première est que ces questionnaires portent leur attention sur la recherche d'hypomanie. Or ce type d'épisode ne s'est pas forcément manifesté en début de maladie et donc au moment où le patient fait son premier épisode dépressif. En se concentrant essentiellement sur la recherche de ces épisodes (pathognomoniques mais pas systématiques) on perd de vue une partie du spectre de la maladie et cela peut mener à une erreur diagnostique.

Une autre réserve que l'on peut émettre, concerne les performances de ces tests en dehors des phases euthymiques. En effet, on ne peut exclure l'influence de l'état thymique du patient sur ses réponses aux questionnaires. Pour la MDQ, les populations étudiées étaient considérées en rémission ou non (107),(20). Pour l'HCL-32, l'impact des symptômes thymiques sur les réponses ne peut être négligés (108). On peut également citer Benazzi, qui pose la question de la fiabilité des réponses sur un antécédent d'hypomanie lorsqu'on interroge un patient en plein épisode dépressif (avec un biais cognitif négatif minimisant les évènements de vie positifs) (109).

Ces échelles conservent leur utilité à condition d'une passation lors d'un période d'euthymie.

Une autre échelle que nous avons vue est l'indice de Bipolarité qui contrairement aux autres échelles se concentre sur une vision plus globale du trouble bipolaire. La

recherche d'hypomanie en fait partie mais les critères retrouvés dans notre recherche bibliographique sont également inclus de différentes manières dans cet indice.

Cependant, il présente également plusieurs limitations, notamment l'absence d'évaluation des antécédents de passages à l'acte suicidaires. Dans la recherche bibliographique ce marqueur différait entre une population BP et une UP, et le suicide faisant la gravité de la maladie, son évaluation semble indispensable.

L'autre limite est celle que rencontre chacun des questionnaires, celle relative au seuil choisi pour que le test soit admis comme positif, car selon la population d'étude, les résultats divergent.

Néanmoins, cet indicateur semble le plus à même actuellement de renseigner sur un possible diagnostic de TB, au vu d'une large inclusion de critères et peu de limites en comparaison aux autres outils.

Concernant les limites de cette recherche bibliographique, la première est de ne retenir qu'un seul critère par étude et par population de patients malgré la présence de plusieurs critères significatifs dans certaines études. Malgré l'extension des résultats à une méthodologie moins restrictive de deux critères retenus, certaines données exploitables dans ces études sont perdues ici.

Une autre limite est l'exclusion d'une partie de la littérature scientifique en ne se basant que sur les publications à partir de 1994.

Enfin, ces résultats ne prennent pas en compte certains marqueurs revenus statistiquement significatifs et qui n'étaient pas inclus dans notre analyse. Nous citerons principalement la cyclothymie, les épisodes mixtes, la brièveté des épisodes dépressifs ainsi que les traumatismes dans l'enfance. La généralisation des résultats peut donc être contestée sur ce point.

V- Conclusion

La recherche bibliographique met en avant un certain nombre de marqueurs cliniques. On peut citer les sept plus importants que sont la récurrence dépressive, les antécédents familiaux de bipolarité, la présence de symptômes psychotiques, un âge de début des troubles inférieur à 25 ans, la présence de symptômes atypiques, une comorbidité addictologique et un antécédent personnel de TS.

Ces indicateurs sont fréquemment retrouvés à travers les différentes recommandations et dans l'indice de bipolarité.

Cet outil semble le plus adapté pour les cliniciens dans l'aide au diagnostic de TB.

Ces résultats sont cependant à relativiser de par l'absence d'une partie des données de la littérature scientifique dûe à la méthodologie employée.

Partie 2 : Travail de Recherche clinique

I – Présentation de l'étude

La recherche bibliographique a identifié plusieurs marqueurs cliniques ayant une forte prévalence dans le TB en comparaison avec la dépression UP.

Comme nous l'avons vu précédemment, les méthodes diagnostiques à l'aide d'un questionnaire ou de méthodes probabilistes offrent des Sensibilités oscillant entre 70 et 80%.

Une exception est à faire concernant l'indice de bipolarité de SACHS, qui fournit des performances supérieures aux autres méthodes, avec une Sensibilité plutôt autour des 90%.

Nous avons mené une étude descriptive et comparative d'une population de patients en évaluant les différents marqueurs cliniques retrouvés dans notre revue de la littérature. Un des buts de ce travail était d'observer si des résultats similaires à la recherche bibliographique étaient retrouvés et si la hiérarchie entre ces différents critères était préservée (en comparaison avec notre revue littéraire).

Nous pouvons citer Tondo (2014) qui a déjà tenté une approche diagnostique probabiliste en rassemblant plusieurs indicateurs cliniques ((52)). Les critères retenus étaient : la récurrence dépressive (au moins 4 épisodes), un antécédent de TS, un antécédent familial de TB, la cyclothymie, l'abus de substance, le sexe masculin et un âge de début des troubles inférieur à 25 ans. Il obtenait avec cette approche une Sensibilité de 70% et une Spécificité de 62% si au moins deux facteurs sur les sept étaient présents chez le patient.

Si certains critères sont retrouvés significativement différents entre les groupes de patients, nous pourrions également proposer une approche diagnostique probabiliste.

Une autre partie de l'étude est consacrée à l'étude des performances de l'indice de bipolarité de Sachs dans notre population. En effet, cet indicateur a montré dans la littérature des performances bien supérieures aux autres questionnaires ou méthodes probabilistes.

Il présente l'avantage d'être divisé en différentes composantes. Comme vu précédemment, il englobe des données démographiques objectives, des symptômes cliniques et de réponse thérapeutique. Il ne repose pas sur la recherche unique de

manie ou d'hypomanie et ne se base également pas seulement sur la clinique de l'épisode.

Pratiqué par le clinicien, il limite le risque de sur ou sous-évaluation de ses critères par le patient par rapport aux auto-questionnaires.

Cependant, cet outil est sous représenté dans la littérature scientifique. Notre objectif est de tester cet indicateur sur notre population afin de déterminer ses performances et de définir s'il reste un outil diagnostique de premier ordre.

II – Méthode

A- Description de la population d'étude

La population d'étude et les données cliniques sont issues du Programme Hospitalier de Recherche Clinique intitulé « étude des marqueurs biologiques sanguins de la dépression ». Ce programme a été financé par le ministère de la Santé en 2010 (enregistré sous l'ID : NCT02209142 dans clinicaltrials.gov). La phase d'inclusion des participants dans ce protocole s'est étalée entre 2012 et 2015. Il s'agit d'un protocole de recherche multicentrique auquel 8 centres recruteurs ont participé en France, dont 3 centres sur Marseille (le pôle de psychiatrie à l'Hôpital Sainte- Marguerite et à l'hôpital la Conception, le Centre de Pharmacologie Clinique et d'Évaluations Thérapeutiques de l'hôpital de la Timone) et un centre dans les villes de Nîmes, Montpellier, Tours, Besançon et Clermont-Ferrand.

Deux groupes de participants ont été recrutés dans ce protocole de recherche :

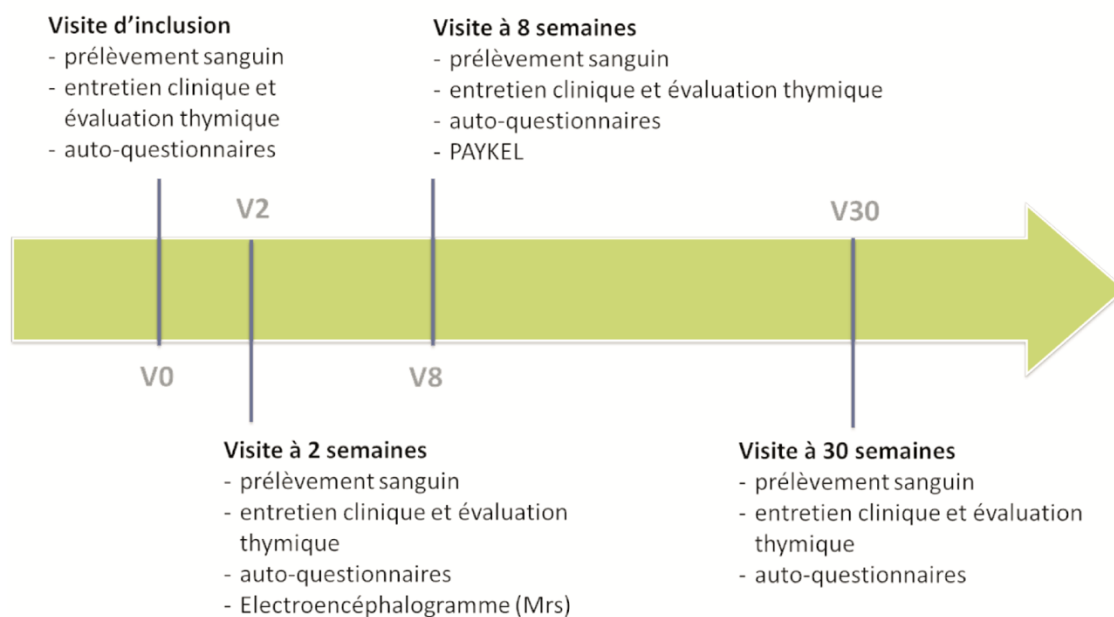
- Un groupe de patients ayant reçu un diagnostic d'épisode dépressif majeur sur la base des critères du DSM 4 et un score supérieur à 19 à l'échelle de dépression de Hamilton 17 items (HDRS-17), caractérisant un épisode dépressif sévère,
- Un groupe de sujets sains, indemnes de toute pathologie psychiatrique.

Les critères d'exclusion spécifiques aux patients concernaient la présence d'un autre trouble psychiatrique tel qu'un diagnostic de schizophrénie, de trouble délirant ou schizo-affectif, la présence d'un trouble de l'usage d'une substance actuel ou de caractéristiques catatoniques associées à l'épisode dépressif.

Les critères d'exclusion propres aux deux groupes, patients et témoins, étaient une vaccination le mois précédent la visite d'inclusion mais également le fait d'être enceinte ou d'avoir accouché il y a moins d'un mois, être mineur, majeur sous tutelle ou privé de liberté, souffrir d'une pathologie somatique sévère évolutive ou ne pas bénéficier d'un régime de sécurité sociale.

Les deux groupes de sujets ont été suivis pendant 30 semaines. Chaque participant était reçu une première fois lors d'une visite d'inclusion. Au cours de cette visite, un

entretien clinique était réalisé ainsi qu'un prélèvement sanguin, des hétéro-questionnaires et des auto-questionnaires. Ils étaient ensuite revus de la même manière à 2 semaines, 8 semaines et 30 semaines. De nombreuses données cliniques ont pu être collectées durant l'inclusion et le suivi.



Pour l'intérêt de notre étude, nous avons exclu les patients témoins (n= 100) pour ne retenir que les patients présentant un épisode dépressif (n= 141). Au sein de ce groupe, la distinction est faite entre les patients avec un diagnostic de trouble unipolaire ou trouble dépressif majeur et ceux avec un diagnostic de trouble bipolaire.

B- Analyse Statistique

Nous avons comparé les données de ces patients en comparant deux groupes.

Le premier composé des patients dépressifs unipolaires (n= 97) et le deuxième se composant des patients dépressifs bipolaires (n= 44).

Les données cliniques à comparer ont été sélectionnées en accord avec les résultats de la revue de littérature.

Les données catégorielles ont été comparées en utilisant le test du Khi-deux de Pearson : la consommation actuelle de tabac, un ralentissement ou une agitation motrice, les pensées de mort récurrentes, la présence d'idées délirantes, la présence

d'hallucinations, la réactivité de l'humeur, une prise de poids ou augmentation de l'appétit, l'hypersomnie, la sensation de lourdeur des membres. Les données sont comparées selon leurs fréquences dans chaque groupe.

Pour les variables quantitatives continues, des tests paramétriques ont été pratiqués pour comparer les données suivantes : l'évaluation du risque suicidaire (selon l'échelle HDRS), l'âge de prise de conscience du trouble psychiatrique, l'âge lors du premier épisode dépressif identifié, l'âge à la première consultation spécialisée ou première prise de psychotropes, le nombre total d'épisodes dépressifs, nombre de TS, nombre de TS graves (avec passage en réanimation), nombre de TS violentes (léthalité des moyens employés), sommeil excessif (à la QIDS), augmentation de l'appétit (QIDS), gain de poids (QIDS), impression de ralentissement (QIDS), impression d'agitation (QIDS), score de l'Indice de bipolarité de SACHS. La comparaison des données donne des résultats en valeurs médianes avec un intervalle inter quartile.

Les données étaient manquantes concernant les ATCD familiaux de bipolarité et les caractéristiques mixtes, raison pour laquelle elles n'ont pas été incluses dans l'analyse.

III – Résultats

A- Analyse des variables catégorielles

L'analyse en Khi-deux montre des écarts de fréquence, selon les symptômes, entre les groupes de patient UP et le groupe BP. Il n'y avait pas de différence significative en faveur de bipolarité entre les hommes et les femmes ($p= 0,497$) avec une répartition de 68,8% de femmes et 31,2% d'hommes.

Malgré l'exclusion des patients à l'inclusion en cas de trouble de l'usage de substance, la consommation de tabac a été évaluée. Les résultats ne montrent pas de différence significative ($p= 0,762$) entre le groupe de patients UP et le groupe BP. La fréquence étant de 42,3% et 39,5%, avec une donnée manquante pour un des patients BP.

Le ralentissement psychomoteur était retrouvé chez 74,2% des patient UP et 84,1% des BP, cependant cette différence n'était pas significative ($p= 0,195$).

On obtient des résultats similaires pour les pensées de mort récurrentes avec une fréquence de 66% pour les UP et 77,3% chez les BP sans significativité statistique ($p= 0,177$).

Concernant les symptômes psychotiques, certaines données patients étaient manquantes. Seulement 82 des 97 patients UP et 33 des 44 patients BP fournissaient les données sur ces symptômes cliniques.

Pour ce qui est des idées délirantes, 4,9% des UP présentaient le symptôme et seulement 3% (soit un patient) le présentaient chez les BP. Aucune différence significative est observée entre les groupes ($p= 0,66$).

Pour les hallucinations, les chiffres de fréquence sont de 0% et 3% respectivement chez les patients UP et BP ($p= 0,113$).

En revanche si l'on considère les EDM à caractéristiques psychotiques dans leur ensemble, les données étaient disponibles pour 96 des 97 patients UP et pour les 44 patients BP. La fréquence retrouvée est de 3,1% pour les UP et 2,1% chez les BP avec une valeur de p non significative ($p= 0,779$).

Pour l'études des caractéristiques atypiques, un patient UP ne fournissait pas les données. En regroupant les symptômes atypiques en un seul ensemble, on retrouve

une fréquence de 5,2% chez les UP et 6,8% pour les BP. Cette différence n'est pas significative ($p= 0,703$).

En détaillant les symptômes, on obtient pour la réactivité de l'humeur une fréquence de 21,1% pour les patients UP et 29,5% pour les BP (non significatif $p= 0,274$).

Le critère « prise de poids ou augmentation de l'appétit » se retrouvait chez 14,6% des UP et 22,7% des patients BP mais lui aussi n'était pas statistiquement significatif ($p= 0,235$).

Pour l'Hypersomnie, les résultats étaient respectivement de 12,5% et 18,2% pour les UP et BP, sans différence significative ($p= 0,372$).

Enfin, pour l'item « lourdeur des membres / sensations de membres en plomb » aucune différence significative n'était retrouvée entre les 16,8% de fréquence chez les UP et les 22,7% chez les BP ($p= 0,408$).

Comme nous pouvons le voir, aucune des variables qualitatives sélectionnées ne permet de différencier de manière significative les deux groupes de patients.

	Trouble Unipolaire (n= 97)	Trouble Bipolaire (n= 44)	Total (N= 141)	Khi-deux de Pearson
Consommation tabac actuelle	42,3% (41)	39,5% (17)	41,4% (58)	0,762
Ralentissement ou agitation psychomotrice V0	74,2% (72)	84,1% (37)	77,3% (109)	0,195
Pensées de mort récurrentes V0	66% (64)	77,3% (34)	69,5% (98)	0,177
EDM Avec idées délirantes V0	4,9% (4)	3% (1)	4,3% (5)	0,66
EDM sévère avec caractéristiques psychotiques V0	3,1% (3)	2,1% (3)	2,9% (4)	0,779
EDM Avec hallucinations V0	0% (0)	3% (1)	0,9% (1)	0,113
Réactivité de l'humeur V0	21,1% (20)	29,5% (13)	23,7% (33)	0,274
Prise de poids ou augmentation appétit V0	14,6% (14)	22,7% (10)	17,1% (24)	0,235
Hypersomnie V0	12,5% (12)	18,2% (8)	14,3% (20)	0,372
Lourdeur des membres, sensation plomb V0	16,8% (16)	22,7% (10)	18,7% (26)	0,408
Caractéristique Atypique V0	5,2% (5)	6,8% (3)	5,7% (8)	0,703

% : fréquence ; (nombre de patients)

V0 : inclusion

B- Analyse des variables quantitatives continues

Nous avons retenu la comparaison des médianes entre les deux groupes pour les variables quantitatives devant la taille modeste de la population d'étude.

L'âge au début des troubles était l'un des critères qui ressortait le plus à la revue de la littérature. Pour le définir ici, plusieurs items ont été retenus.

« L'âge de prise de conscience d'un trouble psychiatrique » est l'un de ces items. La comparaison entre les groupes retrouve une médiane identique chez les patients UP et BP qui est de 27,5 ans, l'intervalle Interquartile (IQ) lui est de 22 pour le groupe UP et 18 pour le groupe BP. Ce résultat n'est pas significatif ($p= 0,61$).

Une autre définition est testée, « l'âge à la première consultation psychiatrique / l'âge au premier traitement psychotrope ».

On observe un léger écart au niveau de la médiane, avec 28,5 ans chez les UP (IQ de 22) et 28 ans chez les BP avec un IQ de 14. Cette différence n'est cependant pas significative ($p= 0,488$).

Enfin pour « l'âge au premier épisode dépressif identifié », aucune différence significative n'est observée entre les groupes ($p= 0,301$), et les médianes sont respectivement de 30 ans pour le groupe UP et 29 ans pour le groupe BP (IQ respectif de 20 et 15).

Le risque suicidaire est évalué selon différentes modalités.

L'évaluation du risque suicidaire (avec l'échelle HDRS) n'est pas significativement différente entre les deux groupes avec une médiane de 2 et 2,5 respectivement pour le groupe UP et BP. L'IQ est de 2 et est identique entre les deux groupes.

Cependant, en considérant le nombre total de tentatives de suicides (TS) on retrouve un résultat significatif au niveau statistique.

La médiane est de 0 pour le groupe UP et de 1 pour le groupe BP (avec IQ respectif de 1 et 2) avec une valeur de p de 0,014.

Pour les TS violentes et les TS graves, les médianes sont de 0 et identiques entre les deux groupes. Cependant l'IQ diffère, pour les TS violentes il est de 0 dans les deux groupes mais pour les TS graves l'IQ est de 1 dans le groupe BP (contre 0 chez les UP). L'analyse statistique conclue seulement à la significativité pour les TS violentes ($p= 0,032$), le résultat pour les TS graves n'est pas significatif ($p= 0,084$).

Concernant la récurrence dépressive, l'analyse statistique retrouve des résultats similaires à ceux de la revue de littérature.

La médiane pour le groupe UP est de 2 épisodes contre 4 pour le groupe BP (IQ respectif de 3 et 4), la différence retrouvée est significative avec une valeur de p inférieure à 0,01.

Certaines variables qualitatives étudiées précédemment ont également été analysées au travers des tests paramétriques en utilisant leur cotation à la QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology).

Ainsi nous avons analysé les symptômes atypiques et retrouvé pour l'hypersomnie (classé dans l'item 4 : sommeil excessif de la QIDS) une différence significative entre les deux groupes.

Le score médian de l'item 4 est de 0 pour les UP et de 1 pour les patients BP (on considère aussi l'IQ respectif de 1 et 2) avec $p= 0,023$.

Pour les autres symptômes atypiques, aucune différence significative entre les groupes n'est observée.

En effet, on retrouve un score médian de 0 dans les deux groupes pour l'item QIDS 7 (augmentation de l'appétit) et l'item QIDS 9 (gain de poids).

L'IQ est de 1 et identique dans les deux groupes de l'item 7 ($p= 0,861$). Pour l'item 9, l'IQ est de 1 dans le groupe UP contre 2 dans le groupe BP, mais aucune différence significative n'est retrouvée ($p= 0,088$).

L'activité psychomotrice est également évaluée via les items de la QIDS.

Le ralentissement psychomoteur a un score médian de 1 pour le groupe UP et de 2 pour le groupe BP (IQ de 1 dans les deux groupes). Cependant cette différence n'est pas significative ($p= 0,54$).

Pour l'agitation, le score médian dans le groupe UP est de 1 (IQ de 2), il est de 0 dans l'autre groupe (IQ de 1). Ce résultat n'est également pas significatif ($p= 0,159$).

On observe que les variables quantitatives continues offrent de meilleurs résultats que les critères qualitatifs. Les critères comme la présence d'un antécédent de TS, la récurrence dépressive et l'hypersomnie confirment les résultats de la recherche bibliographique.

	Trouble unipolaire		Trouble bipolaire		Total		Valeur de P
	Médiane	N	Médiane	N	Médiane	N	
HDRS - Suicide V0	2,00	96	2,50	44	2,00	140	,610
Age prise de conscience du trouble psychiatrique	27,50	90	27,50	38	27,50	128	,337
Age 1 ^{ère} consultation spécialisée ou 1 ^{er} psychotrope (hors anxiolytique/hypnotique)	28,50	88	28,00	39	28,00	127	,488
Age lors du premier épisode dépressif identifié	30,00	89	29,00	39	30,00	128	,301
Nombre total d'EDM	2,00	87	4,00	33	2,00	120	,000
Nombre total de TS à la V2	0,00	92	1,00	42	,50	134	,014
Nombre total de TS violentes à la V2	0,00	91	0,00	41	0,00	132	,032
Nombre total de TS graves à la V2	0,00	91	0,00	42	0,00	133	,084
QIDS V0 - Item 4 Sommeil Excessif	0,00	94	1,00	41	1,00	135	,023
QIDS V0 - Item 7 Augmentation de l'appétit	0,00	94	0,00	41	0,00	135	,861
QIDS V0 - Item 9 Gain de poids	0,00	94	0,00	41	0,00	135	,088
QIDS V0 - Item 15 Impression de ralentissement	1,00	94	2,00	41	1,00	135	,540
QIDS V0 - Item 16 Impression d'agitation	1,00	94	0,00	40	0,00	134	,159

V0 : inclusion

V2 : visite à deux semaines

C- Performances de l'indice de bipolarité

L'indice de bipolarité, avec son score de 0 à 100, a été analysé comme une variable quantitative continue.

Le score total médian est significativement différent entre les deux groupes, il est respectivement de 19/100 et 60/100 pour le trouble UP et BP (IQ de 18 pour les UP et 32 chez les BP). Cette différence est significative avec p inférieur à 0,01.

En analysant les sous parties du test, on retrouve également des résultats statistiquement significatifs.

L'item « caractéristiques des épisodes » a un score médian de 2/20 (IQ de 2) pour le groupe UP alors que dans le groupe BP, la médiane se trouve à 10/20 avec un IQ de 15. Le résultat est significatif avec une valeur de p inférieur à 0,01.

Pour « l'âge de début du premier épisode » le score médian se trouve à 10/20 pour le groupe UP (IQ de 10) et il se trouve à 15/20 pour le groupe BP (IQ de 5). Le résultat est lui aussi significatif ($p= 0,028$).

L'item « évolution et troubles associés » montre une différence significative ($p < 0,01$) entre les groupes avec un score médian de 0/20 chez les UP et de 10/20 chez les BP. L'IQ des deux groupes est respectivement de 5 et 10.

La « réponse au traitement » est évaluée dans l'indice de bipolarité, et son score est revenu différent de manière significative entre les groupes ($p < 0,01$). Le score médian de 0/20 (IQ de 1) dans le groupe UP est éloigné du score médian de 15/20 dans le groupe BP (avec IQ de 13).

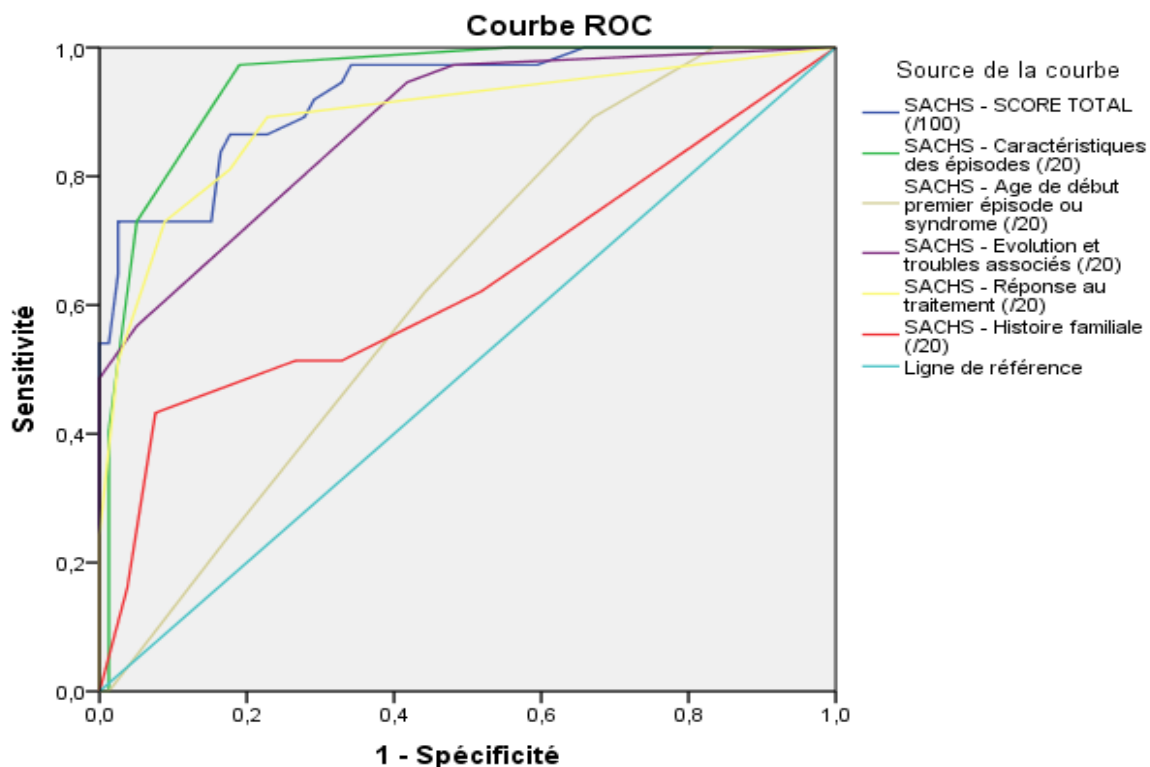
Enfin concernant « l'histoire familiale », là aussi on retrouve une différence significative entre les groupes ($p < 0,01$).

Le score médian est de 2/20 dans le groupe UP (IQ de 10) contre 10/20 dans le groupe BP (IQ de 15).

	Trouble unipolaire		Trouble bipolaire		Total		Valeur de P
	Médiane	N	Médiane	N	Médiane	N	
SACHS - SCORE TOTAL (/100)	19,00	79	60,00	37	27,00	116	,000
SACHS - Caractéristiques des épisodes (/20)	2,00	80	10,00	39	2,00	119	,000
SACHS - Age de début premier épisode ou syndrome (/20)	10,00	81	15,00	39	12,50	120	,028
SACHS - Évolution et troubles associés (/20)	0,00	81	10,00	38	5,00	119	,000
SACHS - Réponse au traitement (/20)	0,00	81	15,00	37	0,00	118	,000
SACHS - Histoire familiale (/20)	2,00	80	10,00	39	2,00	119	,006

Nous avons cherché à déterminer les performances diagnostiques de l'indice de bipolarité de SACHS dans notre population.

La courbe ROC suivante montre les performances du test (Sensibilité) mais également les performances de chaque sous partie.



On peut voir que la performance globale du test (en bleu) est bonne avec une aire sous la courbe de 0,925 mais repose essentiellement sur 3 parties du test.

En premier lieu les « caractéristiques de l'épisode » (en vert) qui avec une aire sous la courbe de 0,945 obtient une meilleure performance que le test global.

Le deuxième indicateur performant est la « réponse au traitement » avec une aire sous la courbe de 0,891.

Enfin « l'évolution et troubles associés » avec 0,877 d'aire sous la courbe représente la dernière partie performante du test.

En effet, pris seuls, ces indicateurs pourraient fournir des performances similaires au test global voir meilleures pour ce qui est des « caractéristiques de l'épisode ».

Pour l'âge de début et l'histoire familiale, les performances sont mauvaises avec une aire sous la courbe respective de 0,628 et 0,634.

Le calcul de l'index de Youden, permet de choisir le seuil de positivité du test obtenant la meilleure combinaison de Sensibilité et Spécificité.

Pour le test global, le score de 47,5/100 obtient le Youden le plus élevé (0,704) et propose une Sensibilité de 0,73 et une Spécificité de 0,975.

On évalue également les performances des différents items au vu des résultats statistiques précédents.

On obtient pour les caractéristiques de l'épisode un score minimum de 3,5/20 pour parler de test positif avec un Sensibilité de 0,973 et une Spécificité de 0,81 (Youden=0,783).

Concernant la réponse au traitement, le score retenu est de 1/20 pour obtenir une Sensibilité de 0,892 et une Spécificité de 0,772 (Youden= 0,664)

Enfin pour l'item « évolution et troubles associés » le score minimal obtenu avec le Youden (0,528) est de 3,5/20 et obtient une Sensibilité de 0,946 et une Spécificité de 0,582.

On voit donc que l'indice de bipolarité (indice total) est très performant d'un point de vue statistique. Cette performance s'appuie essentiellement sur l'item « caractéristiques de l'épisode ».

IV- Discussion

On peut voir à travers ces résultats la faible performance des variables catégorielles pour identifier de manière significative les patients bipolaires parmi les patients souffrant de dépression.

On peut formuler certaines réserves sur ces résultats du fait de la taille de l'échantillon. En effet, les données étudiées ne concernaient que 44 patients BP pour 97 patients UP avec des données manquantes pour certains patients. De ce fait, certains marqueurs ne sont retrouvés que dans de trop faible proportion. On peut citer les symptômes psychotiques retrouvés chez trois patients BP et les symptômes atypiques (dix patients, ou moins selon le critère).

On note que l'absence de données sur les antécédents familiaux explique également le manque de significativité des résultats pour les variables qualitatives. Comme nous l'avons vu, le caractère familial du TB est démontré (34), son évaluation dans notre échantillon aurait pu montrer des résultats significatifs et son caractère discriminant entre les deux groupes.

L'étude des variables quantitatives a elle montré des résultats significatifs pour plusieurs marqueurs. Le choix d'analyser les résultats sous forme de médiane plutôt que de moyenne a été fait pour respecter le risque d'absence de distribution non normale, du fait de la taille de l'échantillon.

Parmi ces résultats, la récurrence dépressive diffère de manière significative entre le groupe UP et BP. On retrouve un seuil de 4 épisodes pour le groupe BP, seuil similaire à de nombreuses études (39),(50),(54).

Les antécédents de TS sont retrouvés plus nombreux dans le groupe BP, à la différence du groupe UP, et de manière significative ce qui est également en lien avec d'autres éléments de la littérature (57).

Enfin l'analyse des symptômes atypiques via le QIDS permet de voir une différence significative entre le groupe UP et BP sur le critère hypersomnie.

Au regard de la faible significativité des résultats, nous ne pouvons pas proposer de nouvelle approche diagnostique probabiliste.

On peut néanmoins faire un parallèle entre les résultats de l'analyse quantitative et l'indice de bipolarité.

Concernant l'item « caractéristiques de l'épisode », il regroupe les caractéristiques typiques de bipolarité comme la manie et les hypomanies. Il contient également les caractéristiques psychotiques, les symptômes atypiques, la dépression du post partum et la récurrence dépressive.

Dans notre population d'étude, la performance de cet item de la SACHS montre une Sensibilité de 97% et une Spécificité de 81% avec un seuil positif à 3,5. Les caractéristiques psychotiques et atypiques ont une valeur de 5 points dans le test ce qui pourrait revenir à dire que dans notre population d'étude, la présence d'un seul de ces symptômes a une valeur quasi diagnostique.

Cependant, on peut difficilement généraliser ces résultats, du fait de la faible population d'étude premièrement, et deuxièmement car cela ferait des symptômes atypiques ou psychotiques un critère diagnostique de bipolarité en dehors de toute présence de manie ou d'hypomanie.

Concernant l'indice de bipolarité en score total, on remarque des performances moindres que celles retrouvées dans la littérature (29). En effet, le score offrant la meilleure combinaison de Sensibilité et Spécificité (47,5/100) se rapproche sensiblement du score de 50 retrouvé dans d'autres études (30). Mais en retenant un tel score de positivité, le pouvoir de Sensibilité du test est sacrifié au profit d'une très haute spécificité (97%).

Comme vu précédemment, le TB est une pathologie grave mais bénéficiant de traitement adapté et donc qu'il convient de détecter avec efficacité. De ce fait, une sensibilité élevée devrait primer pour repérer le plus de sujets possibles.

En retenant un score de 33, on obtient une Sensibilité de 86% pour une Spécificité de 82%. Cependant ce score s'éloigne fortement du score de 60 initialement retenu par les auteurs du test. La taille modeste de l'échantillon de population conduit probablement à ce résultat, en effet la diminution du seuil de positivité pour augmenter la Sensibilité traduit un manque de données et de puissance de l'étude.

Ce test présente néanmoins de meilleures performances par rapport à l'approche diagnostique probabiliste que nous avons tenté de montrer dans notre population sans

succès. En effet la stratégie visant à hiérarchiser les marqueurs de bipolarité s'avère complexe et montre de grandes disparités entre les populations d'étude.

L'avantage par rapport aux autres questionnaires vu précédemment est d'être plus global que la simple recherche d'une manie ou hypomanie. En effet, le test peut se relever positif en l'absence de tout épisode d'exaltation de l'humeur.

En pratique clinique, la recherche d'hypomanie peut donc être considérée comme une stratégie peu rentable, car peu objective si elle n'est pas faite à l'aide d'un questionnaire, et son absence ne peut écarter un trouble bipolaire.

L'indice de bipolarité rassemble tous les critères retrouvés dans notre recherche bibliographique ainsi que ceux positifs dans notre étude. Il combine également la recherche d'épisode de manie ou d'hypomanie. On peut écarter l'hypothèse que ce test est incomplet.

Cependant, comme nous l'avons vu, on remarque une faible représentativité de cet indice par rapport aux autres dans la littérature scientifique. Dans le moteur de recherche PubMed, seulement 6 études étudient les performances de ce test. On pourrait penser que la date de parution explique ce manque d'études dans la littérature. Mais cette hypothèse n'est pas valide du fait de sa publication en 2004 (28), un an avant l'HCL-32 par exemple.

On peut donc avancer l'hypothèse d'un manque de diffusion de cet indice parmi les professionnels de la santé mentale et les chercheurs comparé aux autres questionnaires.

Devant les résultats de la bibliographie et ceux de cette étude, nous recommandons l'utilisation de l'indice de bipolarité dans l'évaluation de tout patient souffrant de dépression comme aide à la prise de décision diagnostique avec un seuil de positivité fixé à 47.

V- Conclusion

Cette étude ne permet pas de proposer une nouvelle approche probabiliste avec les critères définis par notre revue littéraire du fait d'une faible significativité statistique des résultats.

En revanche, on observe une très bonne performance de l'indice de bipolarité, et étant donné les performances retrouvées dans la littérature, il semble être l'outil le plus polyvalent pour le repérage des TB lors d'une phase dépressive.

Sa limite principale réside dans le choix du seuil de positivité et nous proposons le seuil de 47 sur 100 pour parler de questionnaire positif.

A l'avenir, la recherche d'outils pour le diagnostic de TB devra aller dans le sens d'outils paracliniques en raison des limites du diagnostic clinique.

L'études des marqueurs sanguins ou l'imagerie médicale (110),(111) pourraient fournir de nouveaux outils aux cliniciens pour améliorer le repérage des troubles bipolaires et permettre de réduire le délai diagnostique

Conclusion Générale

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique chronique grave pour laquelle une prise en charge thérapeutique adaptée existe.

Cependant, la problématique réside dans le repérage et la détection de ces patients. On remarque encore aujourd'hui un grand nombre d'erreurs diagnostiques et de retard à la prise en charge.

La grande difficulté pour les cliniciens est de différencier les patients souffrant de dépression avec et sans trouble bipolaire sous-jacent. La différence est souvent subtile et se fait sur des caractéristiques cliniques et sociodémographiques propres à chaque groupe.

La littérature scientifique fournit de nombreuses informations sur ces caractéristiques par argument de fréquence. La plupart font largement consensus mais l'utilisation de ces données pour la prise de décision diagnostique n'est pas forcément aisée.

Quelques auteurs ont donc proposé des échelles d'évaluation afin de standardiser et d'harmoniser la recherche de symptômes. Ces échelles sont des outils pour le clinicien mais ne sont pas des tests diagnostiques. Les performances de chaque outil diffèrent et leur utilisation doit aussi dépendre du contexte.

Ce travail ne met pas en avant de nouvelles données dans le domaine de la démarche diagnostique mais pointe l'importance de l'utilisation plus fréquente des échelles et questionnaires d'aide au diagnostic au regard de leurs performances souvent supérieures à l'approche clinique non standardisée.

On peut espérer une diminution du retard diagnostique par l'utilisation plus intensive et systématisée de ces outils cliniques, un effort de diffusion parmi les professionnels de santé doit donc être fait dans ce sens.

Ce travail met aussi en avant les limites de l'approche clinique pure.

La piste d'outils paracliniques, déjà proposée par plusieurs auteurs, doit donc continuer d'être explorée afin de fournir de nouveaux outils à destination des praticiens et aux services des patients.

Abréviations utilisées

HAS : Haute Autorité de Santé

TB : Trouble Bipolaire

UP : Unipolaire

BP : Bipolaire

TS : Tentative de Suicide

EDM : épisode dépressif majeur

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

HR : Hazard Ratio

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

SCID : Structured Clinical Interview for DSM

QIDS : Quick Inventory of Depressive Symptomatology

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

MDQ : Mood Disorder Questionnaire

HCL 32 : Hypomania Checklist

BSDS : Bipolar Spectrum Diagnosis Scale

IQ : Intervalle Interquartile

BIBLIOGRAPHIE

1. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*. 2013;381(9878):1663-1671. doi:10.1016/S0140-6736(13)60989-7
2. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-552. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543
3. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):133-146. doi:10.1016/S0165-0327(02)00322-1
4. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1689-1695. doi:10.4088/JCP.10m06347yel
5. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment: **Duration of untreated bipolar disorder**. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(2):136-144. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x
6. Merikangas KR, Jin R, He J-P, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
7. Sportiche S, Nieto I, Lépine JP. *Troubles Bipolaires. Les Données Épidémiologiques et Médico- Économiques*.; 2011.
8. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170(3):205-228. doi:10.1192/bjp.170.3.205
9. Sentissi O. Espérance de vie des patients bipolaires. *L'Encéphale*. 2007;33:187-191. doi:10.1016/S0013-7006(07)78700-6
10. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review. 2009;60(2):10.
11. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17(1):1-16. doi:10.1111/bdi.12271
12. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord*. 2004;6(6):530-539. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00137.x

13. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2005;84(2-3):117-125. doi:10.1016/S0165-0327(03)00194-0
14. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry.* Published online 2006:8.
15. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2014;169:S12-S16. doi:10.1016/S0165-0327(14)70004-7
16. Azorin J-M. Dépression majeure: quels sont les indicateurs de bipolarité? *L'Encéphale.* 2011;37:S163-S168. doi:10.1016/S0013-7006(11)70046-X
17. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97-170. doi:10.1111/bdi.12609
18. Kessing LV, Willer I, Andersen PK, Bukh JD. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2017;19(5):324-335. doi:10.1111/bdi.12513
19. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord.* 2008;10(1p2):144-152. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x
20. Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer RL, et al. Development and Validation of a Screening Instrument for Bipolar Spectrum Disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry.* 2000;157(11):1873-1875. doi:10.1176/appi.ajp.157.11.1873
21. Wang HR, Woo YS, Ahn HS, Ahn IM, Kim HJ, Bahk W-M. THE VALIDITY OF THE MOOD DISORDER QUESTIONNAIRE FOR SCREENING BIPOLAR DISORDER: A META-ANALYSIS: Review: The Validity of the MDQ. *Depress Anxiety.* 2015;32(7):527-538. doi:10.1002/da.22374
22. Carvalho AF, Takwoingi Y, Sales PMG, et al. Screening for bipolar spectrum disorders: A comprehensive meta-analysis of accuracy studies. *J Affect Disord.* 2015;172:337-346. doi:10.1016/j.jad.2014.10.024
23. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, et al. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005;88(2):217-233. doi:10.1016/j.jad.2005.05.011
24. Lee K, Oh H, Lee E-H, Kim JH, Kim J-H, Hong KS. Investigation of the clinical utility of the hypomania checklist 32 (HCL-32) for the screening of bipolar disorders in the non-clinical adult population. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):124. doi:10.1186/s12888-016-0831-8

25. Rybakowski JK, Dudek D, Pawlowski T, Lojko D, Siwek M, Kiejna A. Use of the Hypomania Checklist-32 and the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity in 1,051 patients with major depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2012;27(8):577-581. doi:10.1016/j.eurpsy.2010.12.001
26. Wang Y-Y, Xu D-D, Liu R, et al. Comparison of the screening ability between the 32-item Hypomania Checklist (HCL-32) and the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) for bipolar disorder: A meta-analysis and systematic review. *Psychiatry Res*. 2019;273:461-466. doi:10.1016/j.psychres.2019.01.061
27. Benazzi F. Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251(1):32-34. doi:10.1007/s004060170065
28. Sachs GS. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(s422):7-17. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00409.x
29. Ma Y, Gao H, Yu X, et al. Bipolar diagnosis in China: Evaluating diagnostic confidence using the Bipolarity Index. *J Affect Disord*. 2016;202:247-253. doi:10.1016/j.jad.2016.05.039
30. Aiken CB, Weisler RH, Sachs GS. The Bipolarity index: a clinician-rated measure of diagnostic confidence. *J Affect Disord*. 2015;177:59-64. doi:10.1016/j.jad.2015.02.004
31. Nassir Ghaemi S, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord*. 2005;84(2-3):273-277. doi:10.1016/S0165-0327(03)00196-4
32. Zimmerman M, Galione JN, Chelminski I, Young D, Ruggero CJ. Performance of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in psychiatric outpatients: Performance of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale. *Bipolar Disord*. 2010;12(5):528-538. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00840.x
33. Sánchez de la Cruz JP, Fresán A, González Morales DL, et al. Validation of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in Mexican Psychiatric Patients. *Span J Psychol*. 2018;21:E60. doi:10.1017/sjp.2018.59
34. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder: AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS (SEMIN. MED. GENET.). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):48-58. doi:10.1002/ajmg.c.20013
35. Benazzi F. Symptoms of depression as possible markers of bipolar II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(3):471-477. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.11.016
36. Dervic K, Garcia-Amador M, Sudol K, et al. Bipolar I and II versus unipolar depression: Clinical differences and impulsivity/aggression traits. *Eur Psychiatry*. 2015;30(1):106-113. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.06.005

37. Souery D, Zaninotto L, Calati R, et al. Depression across mood disorders: review and analysis in a clinical sample. *Compr Psychiatry*. 2012;53(1):24-38. doi:10.1016/j.comppsy.2011.01.010
38. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical Features of Bipolar Depression Versus Major Depressive Disorder in Large Multicenter Trials. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):225-231. doi:10.1176/appi.ajp.163.2.225
39. Patella AM, Jansen K, Cardoso T de A, Souza LD de M, Silva RA da, Coelho FM da C. Clinical features of differential diagnosis between unipolar and bipolar depression in a drug-free sample of young adults. *J Affect Disord*. 2019;243:103-107. doi:10.1016/j.jad.2018.09.007
40. Azevedo Cardoso T, Jansen K, Mondin TC, et al. Lifetime cocaine use is a potential predictor for conversion from major depressive disorder to bipolar disorder: A prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(8):418-423. doi:10.1111/pcn.13012
41. Parker GB, Romano M, Graham RK, Ricciardi T. Comparative familial aggregation of bipolar disorder in patients with bipolar I and bipolar II disorders. :3.
42. Musliner KL, Østergaard SD. Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):422-432. doi:10.1111/acps.12869
43. Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression. *J Affect Disord*. 2005;84(2-3):141-147. doi:10.1016/j.jad.2004.01.005
44. Kiejna A, Rymaszewska J, Hadryś T, Suwalska A, Łojko D, Rybakowski JK. Bipolar or unipolar? — the question for clinicians and researchers. *J Affect Disord*. 2006;93(1-3):177-183. doi:10.1016/j.jad.2006.03.008
45. Kim B, Wang HR, Son JI, Kim CY, Joo YH. Bipolarity in depressive patients without histories of diagnosis of bipolar disorder and the use of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity. *Compr Psychiatry*. 2008;49(5):469-475. doi:10.1016/j.comppsy.2008.01.002
46. Holma KM, Haukka J, Suominen K, et al. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(6):652-661. doi:10.1111/bdi.12195
47. Ben Abla T, Ellouze F, Amri H, Krid G, Zouari A, M'Rad MF. Dépression unipolaire versus dépression bipolaire: facteurs prédictifs d'une évolution bipolaire. *L'Encéphale*. 2006;32(6):962-965. doi:10.1016/S0013-7006(06)76274-1
48. Benazzi F, Akiskal HS. How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: Superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity? *J Affect Disord*. 2008;107(1-3):77-88. doi:10.1016/j.jad.2007.07.032

49. Angst J. Prevalence and Characteristics of Undiagnosed Bipolar Disorders in Patients With a Major Depressive Episode: The BRIDGE Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):791. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.87
50. Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, Hood K, Craddock N, Simpson SA. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry*. 2011;199(1):49-56. doi:10.1192/bjp.bp.110.083840
51. Takeshima M, Oka T. A comprehensive analysis of features that suggest bipolarity in patients with a major depressive episode: Which is the best combination to predict soft bipolarity diagnosis? *J Affect Disord*. 2013;147(1-3):150-155. doi:10.1016/j.jad.2012.10.026
52. Tondo L, Visioli C, Preti A, Baldessarini RJ. Bipolar disorders following initial depression: Modeling predictive clinical factors. *J Affect Disord*. 2014;167:44-49. doi:10.1016/j.jad.2014.05.043
53. Barbuti M, Pacchiarotti I, Vieta E, et al. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study. *J Affect Disord*. 2017;219:187-192. doi:10.1016/j.jad.2017.05.035
54. Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, et al. Seasonality and Sleep: A Clinical Study on Euthymic Mood Disorder Patients. *Depress Res Treat*. 2012;2012:1-6. doi:10.1155/2012/978962
55. Galvão F, Sportiche S, Lambert J, et al. Clinical differences between unipolar and bipolar depression: Interest of BDRS (Bipolar Depression Rating Scale). *Compr Psychiatry*. 2013;54(6):605-610. doi:10.1016/j.comppsy.2012.12.023
56. Holmskov J, Licht RW, Andersen K, et al. Diagnostic conversion to bipolar disorder in unipolar depressed patients participating in trials on antidepressants. *Eur Psychiatry*. 2017;40:76-81. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.08.006
57. Jeon HJ, Lee J-Y, Lee YM, et al. Lifetime Prevalence and Correlates of Suicidal Ideation, Plan, and Single and Multiple Attempts in a Korean Nationwide Study: *J Nerv Ment Dis*. 2010;198(9):643-646. doi:10.1097/NMD.0b013e3181ef3ecf
58. Dumlu K, Orhon Z, Özerdem A, Tural Ü, Ulaş H, Tunca Z. Treatment-induced manic switch in the course of unipolar depression can predict bipolarity: Cluster analysis based evidence. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):91-101. doi:10.1016/j.jad.2011.06.019
59. Pawlak J, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, et al. Suicide attempts and clinical risk factors in patients with bipolar and unipolar affective disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(4):427-432. doi:10.1016/j.genhosppsy.2013.03.014
60. Söderholm JJ, Socada JL, Rosenström T, Ekelund J, Isometsä ET. Borderline Personality Disorder With Depression Confers Significant Risk of Suicidal Behavior in Mood Disorder Patients—A Comparative Study. *Front Psychiatry*. 2020;11:290. doi:10.3389/fpsy.2020.00290

61. Guillaume S, Jaussent I, Jollant F, Rihmer Z, Malafosse A, Courtet P. Suicide attempt characteristics may orientate toward a bipolar disorder in attempters with recurrent depression. *J Affect Disord.* 2010;122(1-2):53-59. doi:10.1016/j.jad.2009.06.006
62. Tidemalm D, Runeson B, Waern M, et al. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychol Med.* 2011;41(12):2527-2534. doi:10.1017/S0033291711000833
63. Vanable PA, Carey MP, Carey KB, Maisto SA. Smoking Among Psychiatric Outpatients: Relationship to Substance Use, Diagnosis, and Illness Severity. *Psychol Addict Behav.* 2003;17(4):259-265. doi:10.1037/0893-164X.17.4.259
64. Diaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, de Leon J. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord.* 2009;11(2):154-165. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00664.x
65. Smith DJ, Nicholl BI, Cullen B, et al. Prevalence and Characteristics of Probable Major Depression and Bipolar Disorder within UK Biobank: Cross-Sectional Study of 172,751 Participants. Potash JB, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e75362. doi:10.1371/journal.pone.0075362
66. Wilens TE, Biederman J, Martelon M, et al. Further Evidence for Smoking and Substance Use Disorders in Youth With Bipolar Disorder and Comorbid Conduct Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(10):1420-1427. doi:10.4088/JCP.14m09440
67. Hong M, Ha TH, Lee S, Oh S, Myung W. Clinical Correlates of Alcohol Use Disorder in Depressed Patients with Unipolar and Bipolar Disorder. *Psychiatry Investig.* 2019;16(12):926-932. doi:10.30773/pi.2019.0182
68. Carton L, Pignon B, Baguet A, et al. Influence of comorbid alcohol use disorders on the clinical patterns of major depressive disorder: A general population-based study. *Drug Alcohol Depend.* 2018;187:40-47. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.02.009
69. Serra G. Features preceding diagnosis of bipolar versus major depressive disorders. *J Affect Disord.* Published online 2015:9.
70. Bukh JD, Andersen PK, Kessing LV. Rates and predictors of remission, recurrence and conversion to bipolar disorder after the first lifetime episode of depression – a prospective 5-year follow-up study. *Psychol Med.* 2016;46(6):1151-1161. doi:10.1017/S0033291715002676
71. Cogle JR, Hakes JK, Macatee RJ, Zvolensky MJ, Chavarria J. Probability and Correlates of Dependence Among Regular Users of Alcohol, Nicotine, Cannabis, and Cocaine: Concurrent and Prospective Analyses of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(4):444-450. doi:10.4088/JCP.14m09469

72. Schaffer A. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *J Affect Disord*. Published online 2010:8.
73. Inoue T, Kimura T, Inagaki Y, Shirakawa O. Prevalence of Comorbid Anxiety Disorders and Their Associated Factors in Patients with Bipolar Disorder or Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;Volume 16:1695-1704. doi:10.2147/NDT.S246294
74. Simon NM, Smoller JW, Fava M, et al. Comparing anxiety disorders and anxiety-related traits in bipolar disorder and unipolar depression. *J Psychiatr Res*. 2003;37(3):187-192. doi:10.1016/S0022-3956(03)00021-9
75. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, et al. Prevalence of Obesity and Weight Change During Treatment in Patients With Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(6):528-533. Accessed October 9, 2020. <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/prevalence-obesity-weight-change-during-treatment.aspx>
76. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Romans SE. Determinants of Overweight and Obesity in Patients With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):486-491. Accessed October 9, 2020. <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/determinants-overweight-obesity-patients-bipolar-disorder.aspx>
77. Vannucchi G, Toni C, Maremmani I, Perugi G. Does obesity predict bipolarity in major depressive patients? *J Affect Disord*. 2014;155:118-122. doi:10.1016/j.jad.2013.10.035
78. Kessing LV, Jensen HM, Christensen EM. Differences in the ICD-10 Diagnostic Subtype of Depression in Bipolar Disorder Compared to Recurrent Depressive Disorder. *Psychopathology*. 2008;41(3):141-146. doi:10.1159/000113006
79. Leonpacher AK, Liebers D, Pirooznia M, et al. Distinguishing bipolar from unipolar depression: the importance of clinical symptoms and illness features. *Psychol Med*. 2015;45(11):2437-2446. doi:10.1017/S0033291715000446
80. Forty L, Smith D, Jones L, et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry*. 2008;192(5):388-389. doi:10.1192/bjp.bp.107.045294
81. Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Keller MB, Coryell WH. Subthreshold Hypomanic Symptoms in Progression From Unipolar Major Depression to Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;168(1):40-48. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10030328
82. Hu C, Xiang Y-T, Ungvari GS, et al. Undiagnosed bipolar disorder in patients treated for major depression in China. *J Affect Disord*. 2012;140(2):181-186. doi:10.1016/j.jad.2012.02.014
83. Xiang Y-T, Zhang L, Wang G, et al. Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. *Bipolar Disord*. 2013;15(2):199-205. doi:10.1111/bdi.12052

84. Amin-Esmaeili M, Motevalian A, Rahimi-Movaghar A, et al. Bipolar features in major depressive disorder: Results from the Iranian mental health survey (IranMHS). *J Affect Disord.* 2018;241:319-324. doi:10.1016/j.jad.2018.08.014
85. Serafini G, Lamis D, Canepa G, et al. Differential clinical characteristics and possible predictors of bipolarity in a sample of unipolar and bipolar inpatients. *Psychiatry Res.* 2018;270:1099-1104. doi:10.1016/j.psychres.2018.06.041
86. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord.* 1997;43(2):163-166. doi:10.1016/S0165-0327(96)01421-8
87. Benazzi F, Rihmer Z. Sensitivity and specificity of DSM-IV atypical features for bipolar II disorder diagnosis. *Psychiatry Res.* 2000;93(3):257-262. doi:10.1016/S0165-1781(00)00121-9
88. Hou C-L, Zhang S-J, Chen X, et al. Bipolar depression had more atypical depressive symptoms in comparison with unipolar depression. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020;37:104-109. doi:10.1016/j.npbr.2020.05.006
89. Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Atypical depressive syndromes in varying definitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(1):44-54. doi:10.1007/s00406-005-0600-z
90. Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord.* 1998;50(2-3):163-173. doi:10.1016/S0165-0327(98)00112-8
91. Carvalho AF, R. Nunes-Neto P, S. Castelo M, et al. Screening for bipolar depression in family medicine practices: Prevalence and clinical correlates. *J Affect Disord.* 2014;162:120-127. doi:10.1016/j.jad.2014.03.040
92. Das AK, Olfson M, Gameroff MJ, et al. Screening for Bipolar Disorder in a Primary Care Practice. :8.
93. Weinstock LM, Strong D, Uebelacker LA, Miller IW. Differential endorsement of suicidal ideation and attempt in bipolar versus unipolar depression: a testlet response theory analysis. *J Affect Disord.* 2016;200:67-73. doi:10.1016/j.jad.2016.04.034
94. Rabelo-da-Ponte FD, Feiten JG, Mwangi B, et al. Early identification of bipolar disorder among young adults – a 22-year community birth cohort. *Acta Psychiatr Scand.* Published online September 21, 2020:acps.13233. doi:10.1111/acps.13233
95. Woo YS, Shim IH, Wang H-R, Song HR, Jun T-Y, Bahk W-M. A diagnosis of bipolar spectrum disorder predicts diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder: A 5-year retrospective study. *J Affect Disord.* 2015;174:83-88. doi:10.1016/j.jad.2014.11.034

96. Shabani A, Zolfigol F, Akbari M. Brief major depressive episode as an essential predictor of the Bipolar Spectrum Disorder. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2009;14(1):29-35. Accessed September 26, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3129066/>
97. Iwanami T, Maeshima H, Baba H, et al. Psychomotor agitation in major depressive disorder is a predictive factor of mood-switching. *J Affect Disord.* 2015;170:185-189. doi:10.1016/j.jad.2014.09.001
98. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Rössler W. Does psychomotor agitation in major depressive episodes indicate bipolarity?: Evidence from the Zurich Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(1):55-63. doi:10.1007/s00406-008-0834-7
99. Olgati P, Serretti A, Colombo C. Retrospective analysis of psychomotor agitation, hypomanic symptoms, and suicidal ideation in unipolar depression. *Depress Anxiety.* 2006;23(7):389-397. doi:10.1002/da.20191
100. Sato T, Bottlender R, Kleindienst N, Möller H-J. Irritable psychomotor elation in depressed inpatients: a factor validation of mixed depression. *J Affect Disord.* 2005;84(2-3):187-196. doi:10.1016/S0165-0327(02)00172-6
101. Nuñez NA, Comai S, Dumitrescu E, et al. Psychopathological and sociodemographic features in treatment-resistant unipolar depression versus bipolar depression: a comparative study. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):68. doi:10.1186/s12888-018-1641-y
102. Goodwin, F.K., Jamison, K.R. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression.* Oxford University Press, New York.; 2007.
103. Deltito J, Martin L, Riefkohl J, Austria B, Kissilenko A, Morse PCC. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord.* Published online 2001:8.
104. Zimmerman M, Morgan T. The relationship between borderline personality disorder and bipolar disorder. *Clin Res.* 2013;15(2):15.
105. Tseng M-CM, Chang C-H, Chen K-Y, Liao S-C, Chen H-C. Prevalence and correlates of bipolar disorders in patients with eating disorders. *J Affect Disord.* 2016;190:599-606. doi:10.1016/j.jad.2015.10.062
106. Serretti A, Chiesa A, Calati R, et al. Influence of family history of major depression, bipolar disorder, and suicide on clinical features in patients with major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263(2):93-103. doi:10.1007/s00406-012-0322-y
107. Benazzi F. Improving the Mood Disorder Questionnaire to Detect Bipolar II Disorder. *Can J Psychiatry.* 2003;48(11):770-771. doi:10.1177/070674370304801114
108. Wu Y-S, Angst J, Ou C-S, Chen H-C, Lu R-B. Validation of the Chinese version of the Hypomania Checklist (HCL-32) as an instrument for detecting hypo(mania)

- in patients with mood disorders. *J Affect Disord.* 2008;106(1):133-143. doi:10.1016/j.jad.2007.06.004
109. Benazzi F. Challenging DSM-IV criteria for hypomania: Diagnosing based on number of no-priority symptoms. *Eur Psychiatry.* 2007;22(2):99-103. doi:10.1016/j.eurpsy.2006.06.003
110. Houenou J, Frommberger J, Carde S, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord.* 2011;132(3):344-355. doi:10.1016/j.jad.2011.03.016
111. EDIT-B: A Blood Test to Diagnose Bipolar Disorder Using Epigenetic Biomarkers - *Biological Psychiatry.* Accessed November 22, 2020. [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(20\)30828-3/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(20)30828-3/fulltext)

Annexes

Annexe 1 : Mood Disorder Questionnaire

Questionnaire sur les troubles de l'humeur (MDQ)			
	Avez-vous vécu une période durant laquelle votre état d'esprit était inhabituel et...	OUI	NON
Question 1	... vous vous sentiez si bien ou si hyperactif que les autres trouvaient que cela ne vous ressemblait pas ou encore que votre hyperactivité vous a attiré des ennuis ?		
	... vous étiez irritable au point de crier après les gens ou de commencer des disputes ou des bagarres ?		
	... vous aviez beaucoup plus confiance en vous que d'habitude ?		
	... vous dormiez beaucoup moins longtemps que d'habitude, sans que cela ne vous dérange vraiment ?		
	... vous parliez plus rapidement ou beaucoup plus que d'habitude ?		
	... vos pensées défilaient rapidement dans votre tête ou vous n'arriviez pas à ralentir vos pensées ?		
	... Vous étiez si facilement distrait par votre environnement que vous n'arriviez pas à vous concentrer ni à effectuer une tâche soutenue ?		
	... vous aviez beaucoup plus d'énergie que d'habitude ?		
	... vous étiez beaucoup plus actif ou faisiez beaucoup plus de choses que d'habitude ?		
	... vous étiez beaucoup plus sociable ou communicatif que d'habitude ; par exemple, vous téléphoniez à des amis au milieu de la nuit ?		
	... votre intérêt pour la sexualité était beaucoup plus grand que d'habitude ?		
	... vos actions étaient inhabituelles pour vous ou auraient pu être jugées comme exagérées, irresponsables ou risquées par d'autres personnes ?		
... vos dépenses d'argent vous ont attiré des ennuis, à vous ou à votre famille ?			
Question 2	Si vous avez répondu OUI à plus d'une des questions ci-dessus, est-ce que plusieurs de ces événements se sont produits au cours de la même période ?		
Question 3	Ces événements vous ont-ils posé des problèmes au point de ne pas pouvoir travailler, d'avoir des problèmes familiaux, financiers ou juridiques ; de vous quereller ou de vous battre ? Choisissez une seule réponse <input type="checkbox"/> Aucun problème <input type="checkbox"/> Problème mineur <input type="checkbox"/> Problème modéré <input type="checkbox"/> Problème sérieux		

Annexe 2 : Hypomania Checklist 32

CLH-32 – Check-list 32 items Energie, Activité et Humeur (Angst 2005 – version française Hantouche 2007)

Dans certains moments de leur vie, chacun manifeste des changements ou des oscillations du niveau d'énergie, d'activité et humeur ("hauts et bas"). L'objectif de ce questionnaire est d'évaluer les caractéristiques des périodes de "hauts".

Veillez vous rappeler une période durant laquelle vous étiez dans un état de "haut".
Comment vous-vous sentez alors ? Veuillez répondre à l'ensemble des items listés en pensant aux états antérieurs de "haut" et de manière indépendante de votre état actuel.

	Oui	Non
1. J'ai besoin de moins d'heures de sommeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je me sens plus énergique et plus actif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. J'ai davantage confiance en moi-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. J'ai davantage de plaisir à faire mon travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Je suis plus sociable (plus d'appels téléphoniques, plus de sorties)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je veux voyager et faire davantage de voyages	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. J'ai tendance de conduire plus vite ou prendre des risques au volant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Je dépense davantage (ou trop) d'argent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Je prends plus de risques dans ma vie de tous les jours (travail, autres activités)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je suis physiquement plus actif (sport etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Je planifie davantage de projets ou d'activités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. J'ai davantage d'idées créatives	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Je suis moins timide ou inhibé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Je porte des habits (maquillage) plus colorés et extravagants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je veux rencontrer (ou j'ai déjà rencontré) plus de gens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. J'ai plus d'intérêt et/ou de désir sexuel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je flirte plus que d'habitude et/ou suis sexuellement plus actif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je suis plus bavard	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Je pense plus vite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Je fais plus de farces ou plaisanteries	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Je suis plus facilement distrait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je m'engage beaucoup dans de nouvelles choses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Mes pensées sautent d'un sujet à un autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Je pense de manière plus rapide et/ou facile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Je suis plus impatient et/ou plus facilement irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Je peux être épuisant ou irritant pour les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Je me querelle plus que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Mon humeur est euphorique, exagérément optimiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Je consomme plus de café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Je fume plus de cigarettes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Je consomme plus d'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Je prends plus de médicaments (sédatifs, anxiolytiques, stimulants...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE TOTAL DE « OUI »		

Annexe 2 (suite)

CLH-32 – check-list d'hypomanie (suite)

Q1) Comment vous vous sentez aujourd'hui par rapport à votre état habituel :
(Cochez une des cases suivantes)

Nettement pire que d'habitude	Moins bien que d'habitude	Légèrement moins bien que d'habitude	Ni mieux, ni moins bien que d'habitude	Un peu mieux que d'habitude	Mieux que d'habitude	Nettement mieux que d'habitude
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q2) Comment êtes-vous d'habitude par rapport aux autres ?

Indépendamment de votre état actuel, veuillez nous dire comment est votre état habituel par comparaison aux autres, en indiquant une des énoncés qui vous décrit au mieux.

Comparé aux autres, mon niveau d'activité, énergie et humeur...

(Cochez une des cases suivantes)

... est souvent plutôt stable et égal	... est en général plus élevé	... est en général plus bas	... présente de manière répétée des hauts et des bas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q3) Impact de vos "hauts" sur les différents domaines de votre vie :

	Positive et négative	Positive	Négative	Pas d'impact
Vie de famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vie sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loisirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q4) De quelle manière, les personnes proches de vous ont-elles réagi ou commenté au sujet de vos "hauts" ? (Cochez une des cases suivantes)

Positive (encourageante ou supportrice)	Neutre	Négative (soucieuse, ennuyée, irritée, critique)	Positive et négative	Pas de réactions
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q5) Durée habituelle de vos "hauts" (en moyenne) :

(Cochez une des cases suivantes)

<input type="checkbox"/> 1 jour	<input type="checkbox"/> Plus qu'une semaine
<input type="checkbox"/> 2-3 jours	<input type="checkbox"/> Plus qu'un mois
<input type="checkbox"/> 4-7 jours	<input type="checkbox"/> Ne peut pas estimer / ne sais pas

Q6) Avez-vous manifesté de telles périodes de "hauts" au cours des 12 derniers mois ?

Oui Non

Si oui,

Veuillez estimer combien de jours, vous passez dans les "hauts" au cours des 12 derniers mois:

En comptabilisant toutes les périodes : environ jours

Annexe 3 : Indice de Bipolarité (SACHS)

Évaluation en 5 dimensions cotées de 0 à 20 (pour un index de bipolarité variant de 0 à 100)

1. Caractéristiques de l'épisode (sur 20)

20 : Épisode documenté maniaque aigu ou mixte avec prédominance de l'euphorie, d'idées grandioses ou d'expansivité excessive, sans notion de cause médicale générale ou de cause étiologique secondaire

15 : Épisode aigu et franc de type mixte, ou manie irritable ou dysphorique, sans notion de cause médicale générale ou de cause étiologique secondaire

10 : Hypomanie ou cyclothymie franches sans cause médicale générale ou de cause étiologique secondaire

10 : Manie secondaire à l'utilisation d'antidépresseur

5 : Hypomanie franche secondaire à l'utilisation d'antidépresseur

5 : Épisodes caractéristiques d'hypomanie mais dont les symptômes, la durée ou l'intensité sont atténués par rapport à un épisode franc d'hypomanie ou de cyclothymie

5 : Épisode dépressif unique avec manifestations psychotique ou signes atypiques : hypersomnie, hyperphagie, impression de jambes lourdes

5 : Dépression du post-partum

2 : Dépression unipolaire typique et récurrente

2 : Histoire de manifestations psychotiques (délires, hallucinations, fabulations, pensée magique...)

0 : Absence d'excitation, de dépression récurrente et de psychose

TOTAL /20

2. Âge de début [premier épisode ou syndrome] (sur 20)

20 : 15 à 19 ans

15 : Avant 15 ans et entre 20 et 30 ans

10 : 30 à 45 ans

5 : Après 45 ans

0 : Absence de troubles de l'humeur : (pas d'épisode, cyclothymie, dysthymie, trouble bipolaire).

TOTAL /20

Annexe 3 (suite)

3. Évolution, troubles associés (sur 20)

20 : Intervalle libre entre épisodes maniaques de très bonne qualité (récupération complète)

15 : Intervalle libre entre épisodes hypomaniaques de très bonne qualité (récupération complète)

15 : Intervalle libre entre épisodes maniaques de qualité moyenne (récupération partielle)

10 : Abus de substance

10 : Manifestations psychotiques durant les épisodes aigus

10 : Antécédents judiciaires en rapport avec un épisode maniaque

5 : Dépression récurrente avec trois épisodes ou plus de dépression majeure

5 : Hypomanies récurrentes et intervalle libre de qualité moyenne (récupération partielle)

5 : Mauvaise observance du traitement

5 : Personnalité borderline, troubles anxieux, troubles des conduites alimentaires, hyperactivité avec déficit de l'attention

5 : Comportements à risque qui posent un problème pour le patient, la famille et les amis

5 : Aggravation des troubles de l'humeur au cours du cycle menstruel

2 : Personnalité hyper thymique (mais sans manie ou dépression)

2 : 3 mariages ou plus incluant des remariages avec la même personne

2 : A commencé un nouveau travail dans les deux dernières années ou plus et en a changé moins d'un an après

2 : A plus de deux diplômes d'études supérieures

0 : Aucune de ces manifestations

TOTAL /20

4. Réponse au traitement (sur 20)

20 : Stabilisation avec 4 semaines de traitement par un régulateur de l'humeur

15 : Stabilisation après 12 semaines de traitement par un thymorégulateur ou rechute dans les douze semaines qui suivent l'arrêt d'un thymorégulateur

15 : Virage vers une manie aiguë ou mixte dans les 12 semaines qui suivent le début d'un traitement par antidépresseur ou l'augmentation de sa posologie

10 : Aggravation d'un état dysphorique ou mixte durant un traitement par antidépresseur

10 : Réponse partielle après 12 semaines de traitement par un ou deux thymorégulateurs

10 : Cycle rapide induit ou aggravé par un antidépresseur

- 5 : Résistance à un traitement par 3 antidépresseurs ou plus
- 5 : Virage maniaque ou hypomaniaque après un arrêt brutal d'un traitement antidépresseur
- 2 : Réponse pratiquement complète (en 1 semaine ou moins) à un traitement antidépresseur
- 0 : Aucun de ces éléments ou aucun traitement

TOTAL /20

5. Histoire familiale (sur 20)

- 20 : Au moins 1 parent du 1^{er} degré ayant un trouble bipolaire documenté
- 15 : Un parent de second degré ayant un trouble bipolaire documenté
- 15 : Un parent du 1^{er} degré ayant un trouble unipolaire documenté et un comportement suggérant un trouble bipolaire
- 10 : Un parent du 1^{er} degré ayant un trouble unipolaire documenté ou un trouble schizo-affectif
- 10 : Un parent de second degré ayant un trouble unipolaire documenté et un comportement suggérant un trouble bipolaire

- 5 : Un parent du 1^{er} degré avec histoire documentée de dépendance à des toxiques
- 5 : Un parent du 1^{er} degré avec trouble bipolaire possible
- 2 : Un parent du 1^{er} degré avec trouble unipolaire possible
- 2 : Un parent du 1^{er} degré avec anxiété, trouble alimentaire, déficit de l'attention et hyperactivité possibles

- 0 : Aucun de ces éléments ou aucun antécédent psychiatrique familial

TOTAL /20

TOTAL /100

Annexe 4 : Bipolar Spectrum Diagnosis Scale (version anglaise)

Instructions: Please read through the entire passage below before filling in any blanks.

Some individuals notice that their mood and/or energy levels shift drastically from time to time—. These individuals notice that, at times, their mood and/ or energy level is very low, and at other times, very high —. During their “low” phases, these individuals often feel a lack of energy; a need to stay in bed or get extra sleep; and little or no motivation to do things they need to do—. They often put on weight during these periods—. During their low phases, these individuals often feel “blue”, sad all the time, or depressed—. Sometimes, during these low phases, they feel hopeless or even suicidal —. Their ability to function at work or socially is impaired—. Typically, these low phases last for a few weeks, but sometimes they last only a few days—. Individuals with this type of pattern may experience a period of “normal” mood in between mood swings, during which their mood and energy level feels “right” and their ability to function is not disturbed—. They may then notice a marked shift or “switch” in the way they feel—. Their energy increases above what is normal for them, and they often get many things done they would not ordinarily be able to do—. Sometimes, during these “high” periods, these individuals feel as if they have too much energy or feel “hyper”—. Some individuals, during these high periods, may feel irritable, “on edge”, or aggressive—. Some individuals, during these high periods, take on too many activities at once—. During these high periods, some individuals may spend money in ways that cause them trouble—. They may be more talkative, outgoing, or sexual during these periods—. Sometimes, their behavior during these high periods seems strange or annoying to others—. Sometimes, these individuals get into difficulty with co-workers or the police, during these high periods—. Sometimes, they increase their alcohol or non-prescription drug use during these high periods—.

Now that you have read this passage, please check one of the following four boxes:

- This story fits me very well, or almost perfectly
- This story fits me fairly well
- This story fits me to some degree, but not in most respects
- This story does not really describe me at all

Now please go back and put a check after each sentence that definitely describes you.

Scoring: each sentence checked is worth one point. Add six points for “fits me very well,” 4 points for “fits me fairly well,” and two points for “fits me to some degree.”

Total score	Likelihood of bipolar disorder
0–6	Highly unlikely
7–12	Low probability
13–19	Moderate probability
20–25	High probability

Optimum threshold for positive diagnosis: score of 13 or above.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique parmi les plus invalidantes au niveau mondial. Il induit une baisse de l'espérance de vie du fait des nombreuses comorbidités qui se surajoutent et au risque suicidaire plus élevé par rapport à la population générale. La principale problématique réside dans l'identification des patients bipolaires notamment en phase dépressive. Problématique aujourd'hui non résolue, avec un retard diagnostique de presque 10 ans.

Objectif : Étudier les marqueurs de bipolarité rencontrés chez les patients bipolaires souffrant d'un épisode dépressif et mesurer l'utilité des échelles diagnostiques actuelles.

Matériel et Méthode : Une revue systématique de la littérature met en lumière les principaux marqueurs cliniques de bipolarité lors d'une dépression. Ces marqueurs sont ensuite étudiés dans une population de patients issus d'un programme hospitalier de recherche clinique. L'analyse se fera sur des données qualitatives et quantitatives.

Résultats : Parmi les 25 marqueurs étudiés dans la littérature, 7 sont revenus le plus fréquemment et avec le plus de significativité. On peut citer : les antécédents familiaux de bipolarité, la récurrence d'épisode dépressif, un âge de début des troubles avant 25 ans, la présence de symptômes psychotiques, la présence de symptômes atypiques, les antécédents de tentative de suicide et enfin la présence d'une comorbidité addictologiques. Concernant les échelles diagnostique, c'est l'indice de bipolarité pour lequel on retrouve les meilleures performances statistiques dans la littérature. Les résultats de notre étude ne montrent pas de données significatives pour les critères qualitatifs dans cette population. Pour les données quantitatives, seules 3 diffèrent de manière significative entre les groupes bipolaires et unipolaires. Il s'agit de la récurrence d'épisodes dépressifs, les antécédents personnels de tentative de suicide et enfin l'hypersomnie. L'étude de l'indice de bipolarité dans notre population montre des performances encourageantes, avec une Sensibilité de 73% et une Spécificité de 97% en retenant un seuil de positivité de l'indice à 47/100.

Conclusion : Cette étude ne montre pas de nouvelles données cliniques en faveur de la bipolarité chez les patients souffrant de dépression. En revanche, elle confirme les bonnes performances de l'indice de bipolarité comme outil d'aide au diagnostic et elle met en lumière sa sous-représentation en pratique clinique et dans la littérature scientifique.

Mots-clés : Trouble bipolaire, dépression unipolaire, marqueurs cliniques, indice de bipolarité, retard diagnostique, risque suicidaire, mood disorder questionnaire.